



А.Д. МАКАЦАРИЯ  
Б. БРЕННЕР  
В.О. БИЦАДЗЕ  
С.В. АКИНЬШИНА

**СИСТЕМНЫЙ  
ВЕНОЗНЫЙ И АРТЕРИАЛЬНЫЙ  
ТРОМБОЭМБОЛИЗМ  
В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ  
ПРАКТИКЕ**



МЕДИЦИНСКОЕ  
ИНФОРМАЦИОННОЕ  
АГЕНТСТВО



**А.Д. Макацария, Б. Бреннер, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина**

**СИСТЕМНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ И АРТЕРИАЛЬНЫЙ  
ТРОМБОЭМБОЛИЗМ  
В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**



Медицинское информационное агентство  
Москва  
2016



# ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	11	2.5.1. Эндотелиальный барьер и его морфология.....	77
Предисловие.....	17	2.5.2. Функции эндотелия в системе гемостаза.....	77
<b>Глава 1. История вопроса.....</b>	<b>20</b>	2.5.3. Эндотелиальный контроль функции сосудистой стенки.....	79
1.1. Эволюция представлений о свертывании крови.....	20	2.5.4. Эндотелий и система комплемента.....	86
1.2. Эволюция свертывающей системы.....	23	2.5.5. Гемостатические свойства поврежденного эндотелия.....	87
1.3. Тромбозы: история вопроса.....	27	2.5.6. Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием.....	89
<b>Глава 2. Физиология системы гемостаза.....</b>	<b>36</b>	2.6. Механизмы формирования фибрина и его функции.....	97
2.1. Введение.....	36	2.7. Фибринолитическая система.....	107
2.2. Коагуляционный каскад.....	39	2.8. Тромбоциты.....	113
2.3. Протеины свертывающей системы крови.....	46	2.9. Физиологические изменения в системе гемостаза во время беременности.....	126
2.3.1. Прокоагуляционные протеины — факторы контакта и фактор XI.....	49	<b>Глава 3. Патогенетическое значение генетических форм тромбофилии.....</b>	<b>129</b>
2.3.2. Прокоагулянтные витамин К-зависимые протеины.....	52	3.1. Понятие о патогенезе тромбофилии.....	129
2.3.3. Тканевый фактор (тканевый тромбопластин).....	58	3.2. Генетические тромбофилии, ответственные за нарушения в антикоагулянтном звене гемостаза.....	134
2.3.4. Фактор VIII (коагуляционный фактор VIII — фактор VIII:С; антигемофильный фактор).....	59	3.2.1. Резистентность к активированному протеину С и мутация фактора V Leiden.....	134
2.3.5. Фактор V.....	60	3.2.1.1. Механизмы APC-резистентности ...	135
2.3.6. Фактор фон Виллебранда.....	61	3.2.1.2. Распространенность и клинические аспекты мутации фактора V Leiden.....	139
2.3.7. Тромбин (фактор IIa).....	62		
2.4. Антикоагулянтные протеины.....	64		
2.4.1. Антикоагулянтный путь протеина С.....	64		
2.4.2. Антикоагулянтные протеины — ингибиторы протеиназ.....	70		
2.5. Эндотелий.....	76		

3.2.1.3. Другие причины резистентности к APC .....	142	3.5.2. Полиморфизм генов тромбоцитарных гликопротеинов (рецепторов) как фактор риска тромбозов.....	182
3.2.2. Наследственный дефицит протеина C.....	143	3.5.2.1. Гликопротеины: GPIIb/IIIa, GPIa/IIa, GPIb-IX-V .....	183
3.2.2.1. Молекулярная генетика дефицита PC.....	144	3.5.2.2. Полиморфизмы GPIIb. Другие тромбоцитарные полиморфизмы.....	186
3.2.2.2. Молекулярные механизмы наследственного дефицита PC .....	146	Литература .....	188
3.2.2.3. Конаследование APC-резистентности и дефицита PC .....	147	<b>Глава 4. Гипергомоцистеинемия как фактор риска тромбозов, осложнений беременности и уродств плода .....</b>	<b>193</b>
3.2.3. Наследственный дефицит протеина S.....	148	Литература .....	216
3.2.3.1. Молекулярные механизмы наследственного дефицита PS .....	150	<b>Глава 5. Антифосфолипидный синдром (АФС) .....</b>	<b>220</b>
3.2.4. Наследственный дефицит антитромбина III.....	151	5.1. Понятие и история вопроса.....	220
3.2.4.1. Молекулярные механизмы наследственной недостаточности АТ III .....	153	5.2. Диагностические критерии АФС.....	221
3.2.4.2. Клинические аспекты наследственного дефицита АТ III .....	153	5.3. Классификации АФС.....	223
3.2.5. Наследственный дефицит гепарин-кофактора II.....	155	5.4. Клинические проявления АФС.....	227
3.2.6. Дефекты тромбомодулина.....	156	5.4.1. Неврологические проявления АФС .....	227
3.2.7. Ингибитор внешнего пути свертывания .....	158	5.4.2. Сердечно-сосудистые проявления АФС.....	230
3.2.8. Дефицит протеина Z .....	159	5.4.3. Легочные проявления АФС.....	232
3.3. Дефекты системы фибринолиза .....	159	5.4.4. Кожные проявления АФС.....	234
3.3.1. Дефицит пламиногена .....	161	5.4.5. Поражение почек в рамках АФС.....	235
3.3.2. Дефекты тканевого активатора пламиногена .....	162	5.4.6. Офтальмологические проявления АФС.....	236
3.3.2.1. Полиморфизм ингибитора активатора пламиногена PAI-1.....	163	5.4.7. Проявления АФС со стороны печени.....	236
3.3.2.2. Клинические проявления, связанные с полиморфизмом PAI-1.....	164	5.4.8. Акушерские проявления АФС.....	237
3.3.3. Связь полиморфизма гена PAI-1 с гинекологической и акушерской патологией .....	166	5.5. Патогенез АФС.....	238
3.3.4. Дефицит фактора XII .....	170	5.5.1. Патогенез осложнений со стороны репродуктивной системы при АФС .....	238
3.3.5. Дисфибриногенемии .....	171	5.5.2. Патогенез тромбоэмболических осложнений при АФС.....	241
3.3.6. Гиперфибриногенемия.....	173	5.5.2.1. Значение антифосфолипидных антител в патогенезе .....	241
3.3.7. Мутации фактора XIII .....	174	5.5.2.2. Роль эндотелия в патогенезе тромбофилии при АФС.....	249
3.3.8. Повышение уровня TAFI .....	176	5.5.2.3. Взаимодействие АФА с тромбоцитами .....	251
3.4. Генетически обусловленные дефекты коагуляционного звена гемостаза.....	176	5.5.2.4. Апоптоз и АФА.....	254
3.4.1. Мутация протромбина G20210A .....	176	5.5.2.5. Участие системы комплемента в патогенезе АФС.....	256
3.4.2. Повышение уровней факторов VIII, VII, IX.....	179	5.5.2.6. Патогенез тромбоза при инфекционно-обусловленном АФС.....	258
3.5. Генетически обусловленные дефекты тромбоцитарного звена гемостаза.....	181	5.5.3. Патогенез инфекционно-обусловленного АФС .....	261
3.5.1. Синдром липких тромбоцитов .....	181	5.5.4. Патогенез акушерских осложнений при АФС .....	265

5.6. Диагностика АФС.....	268	7.4.1. Основные методы исследования функции тромбоцитов.....	349
5.7. Принципы терапии АФС.....	274	7.4.2. Применение агрегометрии для контроля противотромботической терапии.....	354
5.7.1. Терапия венозных тромбоэмболических осложнений при АФС.....	274	7.4.3. Дифференциальная диагностика наследственных и приобретенных дефектов тромбоцитов.....	357
5.7.2. Терапия артериальных тромбозов при АФС.....	277	7.4.4. Тромбоэластография крови, плазмы и проба переноса по Raby.....	357
5.7.3. Тактика при рецидивирующих тромбозах у пациентов с АФС.....	279	7.5. Исследование естественных антикоагулянтов.....	363
5.7.4. Профилактика и лечение акушерских осложнений у пациенток с АФС.....	281	7.6. Оценка фибринолитической системы.....	366
5.7.4.1. Выбор препарата для профилактики осложнений беременности у пациенток с АФС.....	282	7.7. Выявление генетически обусловленных форм тромбофилии.....	367
5.7.4.2. Принципы профилактики акушерских осложнений у пациенток с АФС.....	289	Литература.....	369
5.7.4.3. Тактика ведения пациенток с АФС при планировании ЭКО.....	291	<b>Глава 8. Эпидемиология артериальных тромбозов.....</b>	<b>372</b>
5.7.5. Терапевтическая тактика при бессимптомной циркуляции АФА.....	292	Литература.....	385
5.7.6. Терапия при патологии клапанов сердца при АФС.....	292	<b>Глава 9. Эпидемиология венозных тромбозов и тромбоэмболий.....</b>	<b>389</b>
5.7.7. Терапевтическая тактика у пациентов с АФС и легочной гипертензией.....	294	9.1. Введение.....	389
5.7.8. Терапия при тромбоцитопении у пациентов с АФС.....	295	9.2. Заболеваемость.....	390
5.8. Течение и прогноз АФС.....	295	9.3. Смертность.....	390
Литература.....	297	9.4. Факторы риска тромбоэмболических осложнений.....	391
<b>Глава 6. Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) в акушерской практике.....</b>	<b>303</b>	9.4.1. Приобретенные факторы риска тромбоэмболических осложнений.....	393
6.1. Современное представление о КАФС. Критерии классификации.....	303	9.4.2. Врожденные факторы риска ВТЭ.....	403
6.2. Патогенез и факторы риска КАФС.....	305	9.5. Эпидемиология тромбоэмболических образований во время беременности.....	408
6.3. КАФС: клиническая картина.....	317	9.5.1. Факторы риска ВТЭ во время беременности.....	409
6.4. Дифференциальная диагностика КАФС.....	319	9.5.2. Приобретенные факторы риска ВТЭ во время беременности.....	411
6.5. Основные принципы лечения и пути профилактики КАФС.....	324	9.5.3. Роль генетических и приобретенных тромбофилий в патогенезе ВТЭ при беременности.....	414
Литература.....	329	Литература.....	416
<b>Глава 7. Диагностика ДВС-синдрома и тромбофилии.....</b>	<b>332</b>	<b>Глава 10. Клинические проявления венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности.....</b>	<b>422</b>
7.1. Введение.....	332	10.1. Клиническая картина тромбоэмболических осложнений при беременности.....	422
7.2. Молекулярные маркеры в диагностике тромбофилических состояний и ДВС-синдрома.....	333	10.2. Клиническая картина при тромбозе глубоких вен.....	423
7.3. Диагностика ДВС-синдрома (коагулопатии потребления).....	340	10.3. Клинические проявления тромбоэмболии легочной артерии.....	425
7.4. Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза.....	348		

10.4. Классификация тромбоза легочной артерии.....	429
10.5. Диагностика тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии во время беременности.....	430
10.5.1. Диагностика тромбоза глубоких вен ....	431
10.5.2. Диагностика тромбоза легочной артерии .....	436
Литература .....	443
<b>Глава 11. Антагонисты витамина К (непрямые антикоагулянты) .....</b>	<b>447</b>
11.1. История открытия антагонистов витамина К .....	447
11.2. Структура и механизм действия антагонистов витамина К.....	450
11.3. Витамин К-зависимые гемостатические механизмы .....	455
11.4. Эффекты витамина К и его антагонистов на метаболизм костной ткани.....	456
11.5. Фармакокинетика и фармакодинамика варфарина .....	457
11.5.1. Общая характеристика антагонистов витамина К .....	457
11.5.2. Фармакокинетика варфарина.....	458
11.5.3. Фармакодинамика варфарина .....	459
11.6. Метаболизм витамина К.....	460
11.7. Мониторинг терапии непрямыми антикоагулянтами.....	461
11.8. Проблемы клинического применения варфарина .....	462
11.9. Влияние генетических факторов на эффекты непрямы антикоагулянтов ..	463
11.10. Лекарственные взаимодействия .....	464
11.11. Влияние пищевых продуктов на эффекты непрямы антикоагулянтов.....	465
11.12. Показания к применению непрямы антикоагулянтов.....	472
11.12.1. Оптимальный уровень антикоагуляции .....	472
11.12.2. Подбор дозы варфарина .....	473
11.12.3. Определение длительности терапии непрямы антикоагулянтами .....	473
11.13. Противопоказания к применению непрямы антикоагулянтов.....	475
11.14. Тактика по ведению пациентов с чрезмерно высокими значениями МНО и с геморрагическими осложнениями.....	475
11.15. Тактика ведения пациентов, принимающих оральные антикоагулянты, при необходимости проведения инвазивных процедур.....	477
11.16. Возможности применения непрямы антикоагулянтов в акушерской практике .....	477
11.17. Осложнения терапии непрямы антикоагулянтами.....	483
Литература .....	485
<b>Глава 12. Нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины.....</b>	<b>487</b>
12.1. История вопроса. Открытие гепарина.....	487
12.2. Нефракционированный гепарин .....	488
12.2.1. Химическая структура .....	488
12.2.2. Механизм антикоагулянтного действия .....	489
12.2.3. Фармакокинетика.....	490
12.2.4. Лекарственные взаимодействия .....	492
12.2.5. Клиническое применение гепарина....	493
12.2.6. Мониторинг при терапии гепарином.....	494
12.2.7. Резистентность к гепарину .....	494
12.2.8. Осложнения гепаринотерапии .....	495
12.2.9. Тактика при кровотечениях, связанных с применением гепарина... ..	497
12.2.10. Противопоказания и предостережения.....	497
12.3. Низкомолекулярный гепарин .....	498
12.3.1. Общая характеристика группы препаратов.....	498
12.3.2. Химическая структура .....	498
12.3.3. Фармакокинетика.....	500
12.3.4. Механизм действия низкомолекулярного гепарина.....	500
12.3.5. Основные преимущества низкомолекулярного гепарина перед нефракционированным .....	503
12.3.6. Контроль терапии низкомолекулярным гепарином .....	503
12.3.7. Клиническое применение низкомолекулярного гепарина.....	503
12.3.8. Низкомолекулярный гепарин в онкогинекологической практике.....	505
12.3.9. Вопрос о безопасности применения низкомолекулярного гепарина во время беременности .....	508
12.3.10. Применение низкомолекулярного гепарина во время беременности .....	510
12.3.11. Тактика при возникновении геморрагических осложнений при применении низкомолекулярного гепарина.....	513
12.4. Заключение .....	513
Литература .....	513

**Глава 13. Ингибиторы функции**

<b>тромбоцитов</b> .....	516
13.1. История открытия.....	516
13.2. Классификация антитромбоцитарных препаратов.....	516
13.3. Аспирин.....	517
13.4. Нестероидные противовоспалительные препараты и селективные ингибиторы ЦОГ-2.....	526
13.5. Ингибиторы тромбосансинтетазы.....	526
13.6. Ингибиторы фосфодиэстеразы.....	527
13.7. Производные тиенопиридина.....	527
13.8. Антагонисты рецептора П <sub>2</sub> /У <sub>1а</sub> .....	529
13.9. Ингибитор взаимодействия GPIIb/IIIa — фактор фон Виллебранда.....	532
13.10. Другие антитромбоцитарные препараты.....	533
Литература.....	534

**Глава 14. Тромболитические препараты (фибринолитики)**

14.1. Введение.....	537
14.2. Структура, функция и фармакология тромболитиков.....	538
14.3. Клинические аспекты применения тромболитиков.....	543
14.3.1. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда.....	547
14.3.2. Цереброваскулярные тромбозы и тромболитическая терапия.....	548
14.3.3. Тромболитическая терапия при венозных тромбоземболических осложнениях.....	549
14.3.4. Тромболитическая терапия при беременности.....	550
14.3.5. Тромболитическая терапия при других заболеваниях.....	551
14.4. Комбинированная терапия.....	551
14.5. Осложнения тромболитической терапии.....	552
Литература.....	555

**Глава 15. Новые антикоагулянты**

15.1. Введение.....	557
15.2. Ингибиторы инициации коагуляции.....	558
15.2.1. Рекомбинантный ингибитор тканевого фактора.....	558
15.2.2. Рекомбинантный антикоагулянтный пептид нематод.....	558
15.2.3. Фактор VIIa с блокированной активной областью.....	559
15.3. Ингибиторы коагуляционного каскада.....	559
15.3.1. Ингибитор фактора IXa.....	559

15.3.2. Непрямой ингибитор фактора Ха: фондапаринукс.....	559
15.3.3. Непрямой ингибитор фактора Ха: идрапаринукс.....	561
15.3.4. Прямые ингибиторы фактора Ха.....	561
15.4. Модуляторы пути протеина С.....	562
15.4.1. Активированный протеин С.....	562
15.4.2. Протеин С.....	562
15.4.3. Растворимый тромбомодулин.....	562
15.5. Препараты рекомбинантного антитромбина III.....	562
15.6. Прямые ингибиторы тромбина (ингибиторы образования фибрина).....	563
15.6.1. Парентеральные ингибиторы тромбина (лепирудин, бивалирудин, аргатробан).....	564
15.6.2. Пероральные ингибиторы тромбина (ксимелагатран, мелагатран, дебигатрана этексилат).....	569
15.7. Модуляторы эндогенной фибринолитической активности.....	570
15.7.1. Ингибиторы PAI-1.....	570
15.7.2. Ингибиторы TAFI.....	570
15.7.3. Ингибиторы фактора XIIIa.....	571
Литература.....	571
15.8. Прямые оральные антикоагулянты.....	572
Литература.....	593

**Глава 16. Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии**

16.1. Непрямые антикоагулянты.....	598
16.2. Нефракционированный и низкомолекулярный гепарины.....	600
Литература.....	601

**Глава 17. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения**

17.1. Введение.....	603
17.2. История открытия.....	603
17.3. Современные представления о гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Определение и эпидемиология.....	607
17.4. Молекулярные аспекты патогенеза.....	615
17.5. Методы лабораторной диагностики.....	618
17.6. Принципы терапии гепарин-индуцированной тромбоцитопении типа II.....	621
17.7. Рекомендации по терапии гепарин-индуцированной тромбоцитопении.....	625
17.8. Рекомендации по профилактике гепарин-индуцированной тромбоцитопении.....	626
Литература.....	627

<b>Глава 18. Контроль противотромботической терапии</b> .....628	
18.1. Мониторинг при терапии нефракционированным гепарином..... 628	
18.2. Контроль терапии низкомолекулярным гепарином..... 630	
18.3. Мониторинг терапии непрямыми антикоагулянтами..... 632	
18.3.1. Проблемы измерения антикоагулянтного эффекта..... 633	
18.3.2. Влияние не прямых антикоагулянтов на молекулярные маркеры тромбоза и факторы свертывания..... 634	
18.3.3. Роль D-димера для контроля длительности антикоагулянтной терапии..... 637	
18.4. Мониторинг при применении не прямых ингибиторов тромбина..... 639	
18.5. Мониторинг тромболитической терапии... 639	
18.6. Контроль анти тромботической терапии..... 639	
Литература..... 640	
<b>Глава 19. Профилактика и лечение тромбозомболических осложнений</b> ..... 641	
19.1. Введение..... 641	
19.2. Терапия тромбозомболических осложнений..... 642	
19.2.1. Терапия венозного тромбозомболизма в острой фазе заболевания..... 642	
19.2.2. Терапия тромбозомболических осложнений во время беременности.... 648	
19.2.3. Длительная антикоагулянтная терапия венозного тромбозомболизма (вторичная профилактика)..... 649	
19.3. Профилактика тромбозомболических осложнений..... 654	
19.3.1. Для чего нужна профилактика венозного тромбозомболизма?..... 654	
19.3.2. Методы профилактики венозного тромбозомболизма..... 655	
19.3.2.1. Механические методы профилактики венозного тромбозомболизма..... 655	
19.3.2.2. Профилактика венозного тромбозомболизма в общей хирургии..... 656	
19.3.2.3. Профилактика венозного тромбозомболизма в оперативной гинекологии и онкогинекологии... 658	
19.3.2.4. Применение антикоагулянтов при спинномозговой анестезии..... 659	
19.3.2.5. Профилактика венозного тромбозомболизма в терапевтическом стационаре..... 660	
19.3.2.6. Профилактика венозного тромбозомболизма в онкологии..... 661	
19.3.2.7. Профилактика тромбозомболических осложнений во время беременности..... 662	
19.3.2.8. Рекомендации по профилактике венозного тромбозомболизма при операции кесарева сечения, в период родов и в послеродовом периоде..... 665	
Литература..... 667	
<b>Глава 20. Профилактика тромбозомболических осложнений у беременных с заболеваниями клапанов сердца и с искусственными клапанами</b> ..... 673	
20.1. Патогенез тромбозомболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца при беременности..... 673	
20.2. Тромбозомболические осложнения при заболеваниях клапанов сердца..... 675	
20.3. Факторы риска тромбозомболических осложнений при заболеваниях клапанов сердца..... 677	
20.4. Рекомендации по противотромботической терапии при заболеваниях клапанов сердца..... 679	
20.5. Профилактика тромбозомболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца..... 681	
20.6. Выбор клапанов у беременных и женщин детородного возраста..... 686	
20.7. Подготовка к беременности и дородовое консультирование пациенток с заболеваниями клапанов сердца..... 688	
20.8. Ведение беременных с протезированными клапанами сердца..... 690	
20.9. Осложнения у пациенток с протезированными клапанами сердца во время беременности..... 696	
20.9.1. Кардиологические осложнения..... 696	
20.9.2. Тромбозомболические осложнения, тромбоз искусственного клапана..... 697	
20.9.3. Инфекционный эндокардит протезов..... 704	

20.9.4. Нарушение функции искусственных клапанов сердца.....	705	21.3.7. Современные представления о причинах тромботических осложнений при применении гормональных препаратов .....	725
20.9.5. Паравальвулярные фистулы .....	705	21.3.8. Влияние состава и дозы гормональных препаратов на риск тромботических осложнений.....	726
20.9.6. Внутрисосудистый гемолиз.....	705	21.3.9. Гормональная терапия и синдром системного воспалительного ответа .....	728
20.9.7. Акушерские осложнения у пациенток с искусственными клапанами сердца ...	706	21.3.10. Значение изменения уровня С-реактивного белка при гормональной терапии.....	731
20.9.8. Перинатальные осложнения .....	706	21.3.11. Синдром системного воспалительного ответа и венозный тромбоз .....	733
20.10. Тактика ведения пациенток при нарушении функции искусственных клапанов во время беременности .....	706	21.3.12. Причины повышения базальной активности процессов системного воспаления и их влияние на риск тромботических осложнений при гормональной терапии.....	733
Литература .....	707	21.3.13. Значение полиморфизма эстрогеновых рецепторов в развитии тромботических осложнений при приеме гормональных препаратов .....	736
<b>Глава 21. Гормональная терапия и ятрогенные тромбозы .....</b>	<b>710</b>	21.3.14. Влияние женских половых гормонов на систему гемостаза .....	738
21.1. Введение.....	710	21.4. Осложнения применения оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии у пациентов с антифосфолипидным синдромом .....	742
21.1.1. Характеристика оральных контрацептивов.....	711	21.5. Современные представления, касающиеся применения оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии.....	744
21.1.2. Характеристика препаратов заместительной гормональной терапии .....	712	21.6. Заместительная гормональная терапия сегодня. Надежды, разочарования и перспективы.....	746
21.2. Патогенез артериальных и венозных тромбозов .....	712	21.7. Заключение .....	749
21.2.1. Риск венозных тромбозов при применении оральных контрацептивов.....	713	Литература .....	749
21.2.2. Факторы, влияющие на риск венозных тромбозов при применении оральных контрацептивов.....	713	<b>Глава 22. Ведение беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе .....</b>	<b>757</b>
21.2.3. Риск артериальных тромбозов при применении оральных контрацептивов.....	715	22.1. Факторы риска и новые данные о патогенезе ишемического инсульта .....	757
21.2.4. Влияние заместительной гормональной терапии на риск венозных тромбозов .....	716	22.2. Отдаленные последствия и тактика дальнейшего ведения у пациенток детородного возраста.....	762
21.2.5. Влияние заместительной гормональной терапии на риск атеротромботических осложнений .....	718	22.3. Значение выявления генетической и приобретенной тромбофилии при ведении беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе.....	764
21.3. Патогенетические основы влияния гормональных препаратов на риск тромботических осложнений.....	720	Литература .....	765
21.3.1. Механизм действия эстрогенов .....	720		
21.3.2. Молекулярные основы эффектов эстрогенов.....	720		
21.3.3. Значение метаболизма эстрогенов .....	721		
21.3.4. Влияние женских половых гормонов на тонус сосудов .....	722		
21.3.5. Влияние эстрогенов на процессы пролиферации .....	723		
21.3.6. Влияние гормональных препаратов на липидный спектр.....	725		



<b>Глава 23. Тромбозы редких локализаций в акушерско-гинекологической практике</b> .....	768	26.2. Классификация. Патологоанатомическая картина при ТТП/ГУС.....	855
23.1. Тромбоз венозных синусов головного мозга.....	768	26.3. Молекулярные и генетические основы патогенеза ТТП/ГУС.....	856
23.2. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия.....	774	26.3.1. Дефекты системы комплемента.....	864
Литература.....	787	26.4. Лабораторная диагностика ТТП/ГУС.....	866
К разделу 23.1.....	787	26.5. Особенности тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью.....	869
К разделу 23.2.....	788	26.6. Принципы терапии ТТП/ГУС.....	871
<b>Глава 24. Лучевая диагностика венозных тромбозов</b> .....	790	Литература.....	875
24.1. Общие вопросы.....	790	<b>Глава 27. Микровезикулы и тромбозы при различных акушерско-гинекологических осложнениях</b> .....	878
24.2. Рентгенография.....	791	Литература.....	881
24.3. Традиционная контрастная венография.....	793	<b>Глава 28. Вспомогательные репродуктивные технологии и тромбозы</b> .....	885
24.4. Радионуклидная сцинтиграфия.....	796	28.1. Изменения гемостаза, связанные со стимуляцией овуляции. Оценка факторов риска.....	885
24.5. КТ-венография.....	799	28.2. Рекомендации по профилактике тромбозов у пациенток, включенных в программу ЭКО.....	888
24.6. Магнитно-резонансная томография.....	803	28.3. Синдром гиперстимуляции яичников.....	890
24.7. Ультразвуковая диагностика.....	806	Литература.....	895
24.8. Лучевая диагностика тромбоза венозных синусов головного мозга.....	811	<b>Глава 29. Нарушения сердечного ритма и тромбозы</b> .....	896
Литература.....	812	Литература.....	907
<b>Глава 25. Преэклампсия, микроангиопатия, HELLP-синдром и риск последующих тромбозов</b> .....	818	<b>Глава 30. Неонатальные тромбозы</b> .....	909
25.1. Понятие о преэклампсии. Эпидемиология.....	818	Литература.....	912
25.2. Диагностические критерии преэклампсии и факторы риска.....	819	<b>Глава 31. Вопросы патогенеза и профилактики тромбозов у онкологических больных</b> .....	913
25.2.1. Факторы риска и патогенез преэклампсии.....	820	Литература.....	942
25.3. Изучение роли микрочастиц в патогенезе преэклампсии. Физиологические и патологические их эффекты.....	826	<b>Глава 32. Метаболический синдром и тромбогеморрагические осложнения</b> .....	944
25.4. Тромбофилия и преэклампсия.....	829	Литература.....	966
25.5. Современная концепция и теория двухступенчатой модели преэклампсии.....	831	<b>Глава 33. Легочная гипертензия и тромбоземболизм</b> .....	975
25.6. Преэклампсия и HELLP-микроангиопатические синдромы.....	833	Литература.....	984
25.6.1. Понятие о микроангиопатических синдромах.....	833	<b>Глава 34. Перипартальная кардиомиопатия и тромбозы</b> .....	987
25.6.2. HELLP-синдром.....	836	Литература.....	991
25.6.3. Острая жировая дистрофия печени.....	844		
25.7. Возможности прогнозирования, профилактика и медикаментозное ведение преэклампсии.....	845		
Литература.....	850		
<b>Глава 26. Тромботическая микроангиопатия</b> .....	853		
26.1. Общее понятие. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС).....	853		

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABP	— активированное время рекальцификации	ВКЗ	— витамин К-зависимый
АГ	— артериальная гипертензия	ВА	— волчаночный антикоагулянт
АГ—АТ	— (комплексы) антиген—антитело	ВВИГ	— внутривенный иммуноглобулин
АГП	— антенатальная гибель плода	ВГТ	— врожденная геморрагическая телеангиэктазия
АД	— артериальное давление	ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
АДФ	— аденозиндифосфат	ВЛЭС	— время лизиса эуглобулинового сгустка
АДФаза	— аденозиндифосфатаза	ВМК	— высокомолекулярный кининоген
АЗКЦ	— антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность	ВНК	— вены нижней конечности
АИК	— аппарат искусственного кровообращения	ВПГ	— вирус простого герпеса
АКА	— антикардиолипидные аутоантитела	ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
аКЛ	— антикардиолипид	ВТ	— венозный тромбоз
аКЛ/АКА	— антитела к кардиолипину/антикардиолипидные антитела	ВТЭ	— венозный тромбозэмболизм
АКТГ	— адренокортикотропный гормон	ВУЗРП	— внутриутробная задержка роста плода
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ГЗА	— гепаринозависимые антитела
Анти- $\beta_2$ -GPI	— антитела к бета-2-гликопротеину-1	ГИ	— гиперинсулинемия
АПГ	— ангиопульмонография	ГИТ	— гепарин-индуцированная тромбоцитопения
АПФ	— ангиотензин-превращающий фермент	ГК	— глюкокортикоиды
АТ	— антитела	ГКС	— глюкокортикостероиды
АТФ	— аденозинтрифосфат	Г-КСФ	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
АФА	— антифосфолипидные антитела	ГМК	— гладкомышечные клетки
АФС	— антифосфолипидный синдром	ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
аФС	— антифосфотидилсерины	ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время	ГР	— гормон роста
бФДНК	— бесклеточная фетальная ДНК	ГСГ	— гормон-связывающий глобулин
в/п	— вентилиционно-перфузионный		

ГСПГ	— гепарансульфат-протеогликан (комплекс)	МНО/INR	— международное нормализованное отношение
ГТФ	— гуанозинтрифосфат	МПА	— медроксипрогестерона ацетат
ГУ	— гиперурикемия	мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
ГУС	— гемолитико-уремический синдром	МРТ	— магнитно-резонансная томография
ДВС-синдром	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	МС	— метаболический синдром
ДИ/СИ	— доверительный интервал	МСМ	— микрососуды мозга
ДМПП	— дефект межпредсердной перегородки	МТП	— митохондриальный трифункциональный протеин
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	МХ	— монохориальная
ДНТ	— дефект нервной трубки	МЧ	— микрочастицы
ДЦП	— детский церебральный паралич	НАДФ	— никотинамидадениндинуклеотид-фосфат
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	НАДФ-Н	— восстановленная форма НАДФ
ЗГТ	— заместительная гормональная терапия	НГ	— нефракционированный гепарин
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	НК	— нижние конечности
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	НМГ	— низкомолекулярный гепарин
ИМ	— инфаркт миокарда	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ИМТ	— индекс массы тела	НС II	— фактор гепарина II
ИНСД	— инсулинонезависимый сахарный диабет	НТГ	— нарушение толерантности к глюкозе
ИПГ	— импедансная плетизмография	НФГ	— нефракционированный гепарин
ИР	— инсулинорезистентность	НЭЖК	— незатерифицированные жирные кислоты
КАФС	— катастрофический антифосфолипидный синдром	ОАК	— оральные антикоагулянты
КВ	— контрастная венография	ОГК	— органы грудной клетки
КДР	— конечно-диастолический размер	ОЖДП	— острая жировая дистрофия печени
КМА	— клеточные молекулы адгезии	ОК	— оральные контрацептивы
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы	олПНП	— окисленные липопротеины низкой плотности
КП	— контрастные препараты	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
КТ	— компьютерная томография	ОПН	— острая почечная недостаточность
КТ-АПГ	— КТ-ангиопульмонография	ОР	— относительный риск
КТВ	— компьютерно-томографическая венография	ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром
КТГ	— кардиотокография	ОТ/ОБ	— отношение объема талии к объему бедер
КТРГ/CRH	— кортикотропин-релизинг-гормон	ОФЭКТ	— однофотонная эмиссионная компьютерная томография
КУС	— компрессионная ультрасонография	ОЦК	— объем циркулирующей крови
КЭЭ	— конъюгированные эквин-эстрогены	ОШ	— отношение шансов
ЛА	— легочная артерия	П	— прогестерон
ЛГ	— легочная гипертензия	ПВ	— протромбиновое время
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа	ПВК	— периферический венозный катетер
ЛИФ	— лейкопения-ингибирующий фактор	ПДФ	— продукты деградации фибрина
ЛПа	— липопротеин а	ПИ	— протромбиновый индекс
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ПЛГ	— первичная легочная гипертензия
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	ПМК	— пролапс митрального клапана
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности	ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ЛПС	— липополисахарид	ПОНРП	— преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
МВ	— минутный выброс		
МИЧ	— международный индекс чувствительности тромбопластина		

ППК	— переменная пневматическая компрессия	ТФ	— тканевой фактор
ПТШ	— протеины теплового шока	ТЭГ	— тромбоэластография
ПЦР	— полимеразная цепная реакция	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ПЭ	— презклампсия	УЗ	— ультразвуковой
ПЯЛ	— полиморфно-ядерные нейтрофилы (лейкоциты)	УЗДГ	— ультразвуковая доплерография
РВ	— рептилазное время	УЗИ	— ультразвуковое исследование
РДСВ	— респираторный дистресс-синдром взрослых	ФИ	— фосфатидилинозитолы
РК	— прекалликреин	ФЛ	— фосфолипиды
РКМФ	— растворимые комплексы мономеров фибрина	ФПН	— фетоплацентарная недостаточность
РМЖ	— рак молочной железы	ФС	— фосфатидилсерины
РНК	— рибонуклеиновая кислота	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
РР13	— плацентарный протеин-13	ФХ	— фосфатидилхолин
РФ	— радионуклидная флeбосцинтиграфия	ФЭ	— фосфатидилэтаноламин
РФП	— радиофармакологический препарат	ХГ	— хорионический гонадотропин
СГЯ	— синдром гиперстимуляции яичников	ХГЧ	— ХГ человека
СД	— сахарный диабет	ХЛВС	— хроническое локализованное внутрисосудистое свертывание
СЗП	— свежезамороженная плазма	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
СЗРП	— синдром задержки роста плода	ХПН	— хроническая почечная недостаточность
СКВ	— системная красная волчанка	цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
СКТ	— спиральная компьютерная томография	цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации	ЦДК	— цветное доплеровское картирование
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников	ЦМВ	— цитомегаловирус
СПП	— синдром потери плода	ЦНС	— центральная нервная система
СРВ	— С-реактивный белок	ЦОГ	— циклооксигеназа
ССВО	— синдром системного воспалительного ответа	ЦТЛ	— цитотоксические Т-клетки
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ССС	— сердечно-сосудистая система	ЩФ	— щелочная фосфатаза
СФРЭ	— сосудистый фактор роста эндотелиальных клеток	ЭЗВД	— эндотелий-зависимая вазодилатация
Т	— тестостерон	ЭК	— эндотелиальные клетки
Т3	— трийодтиронин	ЭКГ	— электрокардиограмма
Т4	— тироксин	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ТАТ	— комплекс тромбин–антитромбин	ЭКТ	— эмиссионная компьютерная томография
ТВ	— тромбиновое время	Экто-АДФаза	— эктоаденозиндифосфатаза
ТВГМ	— тромбоз венозных синусов головного мозга	ЭОВ	— эмболия околоплодными водами
ТВНК	— тромбоз вен нижних конечностей	ЭР	— эстрогеновый рецептор
ТГ	— триглицериды	ЭхоКГ	— эхокардиография
ТГВ	— тромбоз глубоких вен	A2AR	— $\alpha_2$ -адренергический рецептор
ТИА	— транзиторная ишемическая атака	AP-1	— активирующий протеин-1
ТМ	— тромбомодулин	APC	— активированный протеин С
ТМА	— тромботическая микроангиопатия	APC-R	— резистентность к активированному протеину С
ТТГ	— тиреотропный гормон	APSAC	— антистреплаза
ТТП	— тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	АТ	— антиромбин
ТЭ	— тромбоэмболия	АТ II	— ангиотензин II
		АТ III	— антиромбин III
		C4bBP	— белок, связывающий компонент комплемента C4b

CBS	—	цистатинин-β-синтаза	FX	—	фактор Стюарта–Прауэра
CD	—	кластер дифференцировки	FXa	—	активная форма фактора X (протромбиназа)
CI	—	доверительный интервал	FXI	—	плазменный предшественник тромбопластина
ClfA, -B	—	клампинг-фактор A, B	FXII	—	фактор Хагемана
CP	—	цистеиновая протеаза	FXIII	—	фибрин-стабилизирующий фактор
CR4	—	рецептор 4 для фрагмента комплемента	GAG	—	гликозаминогликан
Crry	—	мембранно-связанный комплемент, регулирующий протеин	GP	—	гликопротеин
DAF (син. CD55)	—	фактор ускорения диссоциации (распада)	GPL	—	международная единица концентрации
dPT	—	разведенный тканевой тромбопластин	Hb	—	гемоглобин
dRVVT	—	тест с ядом гадюки Рассела	HC II	—	кофактор гепарина II
EC	—	эндотелиоцит	HCV	—	вирус гепатита С
EDRF	—	эндотелиальный релаксирующий фактор	HELLP	—	гемолиз, увеличение активности печеночных энзимов (ферментов) и тромбоцитопения (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets)
EE	—	этинилэстрадиол	HELLP-синдром	—	гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения
EGF	—	эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor)	HERS	—	исследование Heart and Estrogen/Progestin replacement Study
EIA	—	электроиммунный анализ	HIF	—	индуцированный гипоксией фактор
ELISA	—	твердофазный иммуноферментный анализ	HIPA	—	тест гепарин-индуцированной активации тромбоцитов
Eng	—	эндоглин	HLA	—	человеческие лейкоцитарные антигены ( <i>human leucocyte antigens</i> )
eNOS (NOS III)	—	эндотелиальная (третья изоформа NOS)	HLA-DR	—	антигены главного комплекса гистосовместимости II класса
EPCR	—	эндотелиальный рецептор протеина C/APC	HNF1	—	ядерный фактор гепатоцитов-1
EPR-1	—	протеиназный рецептор-1 эффекторных клеток	HUVEC	—	человеческие эндотелиальные клетки пупочной вены/эндотелиальные клетки umbilical вены человека
ET	—	эндотелин	ICAM-1(2)	—	молекула интерцеллюлярной адгезии-1(2) ( <i>intracellular cell adhesion molecule</i> )
F	—	фактор	IFN	—	интерферон
FI+2	—	фрагменты 1+2 протромбина	IFN-γ	—	интерферон-гамма
Fc-рецептор	—	рецептор к Fc-фрагменту иммуноглобулина	Ig	—	иммуноглобулин
FDP	—	продукты деградации фибриногена и фибрина	Ig(s)	—	иммуноглобулин(-ы)
FGF-β	—	фактор роста фибробластов β	IGF/ИФР	—	инсулиноподобный фактор роста
FI	—	фибриноген	IGF-1	—	инсулиноподобный фактор роста-1
FII	—	протромбин	IL/ИЛ	—	интерлейкин
FIIa	—	активная форма фактора II (тромбин)	IL-1R	—	рецептор интерлейкина-1
FIII	—	тромбопластин	IL-1Ra	—	антагонист рецептора IL-1
FIX	—	Кристмас-фактор, антигемофильный фактор В	IL-1RI и IL-1RII	—	рецепторы IL-1 первого и второго типа/IL-1-связывающие протеины первого и второго типа
FV	—	акцелератор-глобулин	iNOS (NOS II)	—	индуцибельная NOS (вторая изоформа NOS)
FV Leiden	—	фактор V Лейден, лейденская мутация фактора V			
FVII	—	проконвертин			
FVIII	—	антигемофильный глобулин, антигемофильный глобулин А			
FVIII:FW	—	комплекс фактор VIII:фактор Виллебранда (компонент комплекса фактора VIII)			

IP3	— инозитол-1,4,5-трифосфат	PLC $\beta$	— фосфолипаза C $\beta$
IP-рецептор	— рецептор PGI <sub>2</sub>	PLGF	— плацентарный фактор роста
LFA-1, -2, -3	— функциональные антигены лейкоцитов-1, -2, -3	PS	— протеин S
L-NMMA	— L-NG-монометиларгинин	PSGL-1	— гликопротеиновый лиганд P-селектина-1
Mac-1	— моноцит/миелоид-специфический рецептор	Pt	— протромбин
MCP	— мембранный кофакторный протеин	RGD-последовательность	— последовательность аргинин-глицин-аспарагиновая кислота
MCP-1	— моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1	RIA	— радиоиммунный анализ
Mг	— молекулярная масса	r-PA	— ретеплаза
MTHFR	— метилентетрагидрофолатредуктаза	RR	— относительный риск
MTHFR C677T	— метилентетрагидрофолатредуктаза C677T	rt-PA	— альтеплаза (рекомбинантный активатор плазминогена тканевого типа)
NAP-2	— нейтрофил-активирующий пептид-2	S1P	— сфингозин-1-фосфат
NF- $\kappa$ B	— ядерный фактор каппа В	SAA	— сывороточный амилоид А
NK-клетки	— клетки-естественные киллеры	scu-PA	— саруплаза
NMDA-рецепторы	— N-метил-D-аспартат-рецепторы	sFlt	— растворимый рецептор VEGF
nNOS (NOS I)	— нейронная NOS (первая изоформа NOS)	SHBG	— область, содержащая сайты связывания стероид-связывающего протеина и C4bBP
NO	— оксид азота	SK	— стрептокиназа
NOS	— NO-синтаза	SP	— сериновая протеиназа
n-PA	— ланотеплаза	STAR	— стафилокиназа
OONO	— пероксинитрит-анион	TAFI	— тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза
P	— протеин	tcu-PA	— двухпочечная молекула саруплазы
PAF	— фактор активации тромбоцитов	TF	— тканевой фактор
PAI	— ингибитор активатора плазминогена	TFPI	— ингибитор пути тканевого фактора или ингибитор внешнего пути свертывания
PAI-1, PAI-2, PAI-3	— ингибиторы активатора плазминогена-1, -2, -3	TGF- $\beta$ , - $\gamma$	— трансформирующий фактор роста-бета, -гамма
PAP	— плазмин-антиплазмин	Th	— Т-хелперы
PAR(s)	— рецептор(-ы), активируемый(-е) протеазами	TLR	— Toll-подобный рецептор
PAT	— тест агрегации тромбоцитов	TM	— тромбомодулин
PC	— протеин С	TNF- $\alpha$ /ФНО- $\alpha$	— фактор некроза опухоли-альфа
PCI	— ингибитор протеина С	TNKt-PA	— теноктеплаза
PDGF	— тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor)	t-PA	— тканевый активатор плазминогена
PF4	— фактор IV (антигепариновый) тромбоцитов	t-PAR, u-PAR	— рецепторы t-PA, u-PA
PG(s)	— простагландин(-ы)	TR	— тромбиновый рецептор
PGH <sub>2</sub>	— простагландин H <sub>2</sub> (эндопероксид)	TxA <sub>2</sub> (B <sub>2</sub> )	— тромбоксан A <sub>2</sub> (B <sub>2</sub> )
PGI <sub>2</sub>	— простагландин I <sub>2</sub> (простациклин)	UK	— урокиназа
PIBF	— прогестерон-индуцированный блокирующий фактор	ULvWF	— ультравысокомолекулярные мультемеры vWF
PIVKA	— протеины, индуцируемые антагонистами витамина К	u-PA	— урокиназный активатор плазминогена
PL-1, -2	— плацентарные лактогены-1, -2	u-RAR	— урокиназный рецептор ретиноевой кислоты
PL <sup>A1</sup> , PL <sup>A2</sup>	— изоформы субъединицы IIIa тромбоцитарного рецептора IIb/IIIa		

V/Q-сцинтиграфия	— вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия	WHI	— исследование Women's Health Initiative
VCAM-1	— сосудистая молекула адгезии 1	ZPI	— протеин Z-зависимый ингибитор протеиназ
VEGF	— сосудистый эндотелиальный фактор роста	$\alpha_1$ -PI	— $\alpha_1$ -протеиназа
VNTR	— варьирующее количество tandemных повторов	$\alpha_2$ -AP	— $\alpha_2$ -антиплазмин
vWF	— фактор фон Виллебранда	$\alpha_2$ -m	— $\alpha_2$ -макроглобулин
		$\beta_2$ -GPI	— $\beta_2$ -гликопротеин-1

акusher-lib.ru



# ПРЕДИСЛОВИЕ

Тромбозы и тромбоэмболии всегда были и остаются одними из самых серьезных, угрожающих жизни осложнений во всех областях клинической медицины. В акушерской практике они являются главными причинами материнской смертности во всех высокоразвитых странах.

В последнюю четверть века были достигнуты невероятные успехи в понимании молекулярных механизмов тромбоза:

- ♦ открыты наиболее часто встречающиеся генетические тромбофилии, антифосфолипидный синдром, его катастрофическая форма, установлено патогенетическое значение гипергомоцистеинемии;
- ♦ изучены интимные механизмы взаимодействия между молекулами адгезии, тромбоцитами и раковыми клетками, что позволило лучше понять особенности не только тромбозов у раковых больных, но и роль факторов свертывания крови и тромбоцитов в распространении и метастазировании опухолевых клеток;
- ♦ поистине революционным явилось открытие роли металлопротеиназы ADAMTS13, ее генетического и особенно приобретенного дефицита в развитии тромботической микроангиопатии, ишемических инсультов, инфарктов миокарда, преэклампсии, тромбозов, в том числе раковых, полиорганной недостаточности;
- ♦ изучена роль эндотелия как мультифункционального органа, который представляет собой не только барьер между кровью и тканями, но и поддерживает жидкое состояние крови, гемостатический баланс, тонус сосудов, регулирует врожденный и приобретенный иммунитет, адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, участвует в ангиогенезе;
- ♦ совершенствованы представления о патогенезе ятрогенных эффектов антивитаминов К

и гепарина (гепарин-индуцированной тромбоцитопении);

- ♦ синтезированы новые пероральные антикоагулянты — прямые селективные ингибиторы факторов Ха и Па получившие широкое применение в группах высокого риска развития или рецидива тромбозов;
- ♦ существенно углублены знания в области изучения взаимодействия между наиболее древними системами гомеостаза — воспалением, системой комплемента, иммунной системой и гемостазом (профилактика тромбозов).

С 2005 по 2010 годы при Европарламенте (в Брюсселе) функционировал Комитет по изучению причин тромбозов и тромбоэмболий и путей их эффективной профилактики. Возглавлял и формировал комитет один из самых выдающихся в мире специалистов в области клинической гемостазиологии профессор М. Самама (Франция), с которым у меня творческая дружба началась с конца 1970-х годов и которого я считаю наставником и учителем в области клинической гемостазиологии. В состав комитета были приглашены ученые из разных европейских стран, среди них профессор Х. Бонамо (Швейцария), П. Прандони (Италия) и др. Россию в комитете представляли мы с академиком А.И. Кириенко. Главным предметом дискуссии при наших проводимых дважды в год встречах был «парадокс» несоответствия между громадным прорывом в научном понимании механизмов тромбозов, прогрессом фарминдустрии противотромботических препаратов и не падающей частотой тромбоэмболических осложнений в клинической практике во всех странах мира.

После пятилетних дискуссий нами были названы несколько факторов, сдерживающих эффективность профилактики тромбозов, важнейшими из которых были:

- а) позднее начало противотромботической профилактики, отсутствие своевременного прогнозирования риска тромбоза и, соответ-

ственно, неадекватное формирование групп пациентов высокого риска тромбозов;

- б) недостаточные знания по патофизиологии тромбозов, не позволяющие правильно оценить их реальный риск;
- в) недостаточные знания фармакодинамики и фармакокинетики антикоагулянтов и, соответственно, страх и отказ от их применения.

К сожалению, современный человек более расположен к тромбозам и тромбоемболиям, чем 200–300 лет тому назад, в связи со значительно большим влиянием целого ряда неблагоприятных приобретенных факторов (питание, сидячий образ жизни, химические воздействия, гормональные препараты, курение, в частности у женщин, и пр.), помимо наличия возможной скрытой тромбофилии.

До девяностых годов XX столетия антикоагулянты и антиагреганты применяли только для профилактики тромбозов и тромбоемболических осложнений. Однако открытие антифосфолипидного синдрома стало поворотным этапом, изменившим представления о патогенезе большинства акушерских осложнений и показания к применению антикоагулянтов и антиагрегантов, в том числе и для профилактики привычного невынашивания беременности и плацента-ассоциированных сосудистых осложнений (преэклампсия, эклампсия, синдром задержки роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и пр.). В связи с открытием роли тромбофилии в патогенезе типичных акушерских осложнений в последние 15 лет, противотромботические препараты с успехом стали более широко применяться в акушерской практике.

Главной целью нашей книги является изложение вопросов патогенеза различных форм тромбоза, прогнозирование рисков, основы применения противотромботических препаратов, первичной и вторичной профилактики тромбозов.

Арсенал противотромботических препаратов со времен открытия гепарина, варфарина и аспирина, существенно возрос. Это в определенной степени создало новые проблемы рационального использования этих препаратов в клинической практике. Речь идет о различных низкомолекулярных гепаринах, предназначенных для парентерального введения, новых оральных антикоагулянтах, обладающих прямыми анти-Ха и анти-Па эффектами, новых селективных антиагрегантах.

Поэтому вопрос контроля дозы и эффективности антикоагулянтной и антиагрегантной терапии остается чрезвычайно актуальным, несмотря на более

низкий риск побочных геморрагических осложнений в сравнении с препаратами старого поколения.

В акушерской практике на сегодняшний день разрешенными к применению остаются только гепарины, низкомолекулярные гепарины, аспирин, дипиридамол, в редких случаях варфарин, у беременных с искусственными клапанами сердца.

Последние десять лет клиническая гемостазиология стала составной частью основных клинических дисциплин. Это находит свое отражение в многочисленных международных научных конгрессах, конференциях и семинарах, посвященных проблемам тромбоза и гемостаза в акушерстве, гинекологии, онкологии, кардиологии, кардиохирургии, ангиологии и пр.

Проводимые каждые два года всемирные конгрессы по тромбозу и гемостазу собирают более десяти тысяч участников, где освещаются вопросы теоретической, экспериментальной и клинической гемостазиологии. Последние годы выросла просветительная роль Международной ассоциации по тромбозу и гемостазу (ISTH). В рамках этой ассоциации регулярно проводятся семинары и вебинары.

Настоящая монография преследует своей целью в первую очередь помочь практическому врачу лучше понять патогенез тромбозов, диагностику и прогнозирование тромбофилических состояний, механизмы действия противотромботических препаратов и принципы безопасного и эффективного их применения.

В написании настоящей монографии весьма важная роль принадлежит одному из крупнейших специалистов в области клинической гемостазиологии Бенджамину Бреннеру, с которым меня и моих учеников связывает многолетняя дружба и научное сотрудничество. Его работы, посвященные проблемам тромбоза и гемостаза, особенно в акушерской и гинекологической практике, получили всемирное признание. Одновременно профессор Б. Бреннер является организатором систематически проводимых в мире и чрезвычайно востребованных научных конференций «Тромбоз, гемостаз и вопросы здоровья женщины», а также «Злокачественные заболевания и тромбозы», в каждой из которых я и мои ученики принимали активное участие.

Приношу искреннюю благодарность моим ученикам: профессору В.О. Бицадзе и кандидату медицинских наук С.В. Акиншиной, которые еще со студенческой скамьи (они с отличием окончили факультет подготовки научных и научно-педагогических кадров Первого Московского государственного медицинско-

го университета им. И.М. Сеченова) проявили огромный интерес к обсуждаемой проблеме и выросли в прекрасных, востребованных специалистов, как у нас в стране, так и в мире. Глубокие знания по патофизиологии тромбозов и фармакологии антикоагулянтов позволили им в клинической и в акушерско-гинекологической практике успешно вести пациенток высочайшего риска развития тромбозов и жизнеугрожающих состояний. Многие из этих пациенток нуждаются в пожизненной антикоагулянтной терапии, что требу-

ет глубоких знаний для проведения контроля антикоагулянтной терапии и биологической оценки эффективности проводимого лечения.

Приношу благодарность всем соавторам монографии. Их деятельность приносит большую пользу пациентам. Как их учитель и наставник, я горжусь ими и желаю дальнейших успехов.

*Член-корреспондент РАН  
профессор А.Д. Макацария*

акusher-lib.ru

Механизмы формирования тромбозов и принципы антитромботической профилактики и терапии невозможно понять, не проникнув в историю этой проблемы. Начать нам бы хотелось с рассмотрения фундаментальных вопросов эволюции представлений о свертывающей системе крови в целом и становления этой системы как таковой.

### 1.1. Эволюция представлений о свертывании крови

Хотя и Гиппократ, и Аристотель, и Цельс, и Гале были полностью уверены, что свежая кровь превращается в сгусток в течение нескольких минут пребывания вне кровеносного сосуда, никто из них не связывал это явление с гемостазом. Интересно при этом, что они также в деталях описали различные (внешние и внутренние) кровотечения. И только по прошествии двух тысячелетий, примерно в 1720 г., парижский хирург Jean-Louis Petit высказал мнение, что после ампутации конечностей гемостаз достигается за счет формирования сгустков в кровеносных сосудах. Впервые свертывание крови было отнесено к механизму гемостаза.

В 1828 г. Friedrich Hopff отмечал, что хорошо известная в то время семейная геморрагическая тенденция у мужчин связана с выраженной гипокоагуляцией. Таким образом, свертывание крови уже рассматривалось как необходимый процесс, предотвращающий кровотечение.

Хотя Morgagni в XVI в. и Willis в XVII в. уже описывали образование сгустков у животных, тем не ме-

нее считалось, что кровь сворачивается только после того, как вытекает из кровеносных сосудов.

После того как стало известно, что аномалии свертывания крови связаны с проблемами кровотечений и тромбозов, началось интенсивное изучение свертывания крови.

Пониманию процесса свертывания крови в большой степени способствовали исследования Мальпиги, который еще в середине XVII в. выделял из сгустка, состоящего из клеток крови и сыворотки, волокна и изучал их морфологические характеристики под микроскопом.

Более чем столетие спустя William Hewson, британский хирург, который имел множество наблюдений о функционировании крови и лимфы, продемонстрировал, что волокна, обнаруживаемые в составе сгустка Мальпиги, являются производными фракции крови, которую в настоящее время называют «плазмой».

William Hewson и John Hunter были одними из первых, кто разработал методы для изучения процесса свертывания крови.

**Девятнадцатое столетие.** Рудольф Вирхов подробно описал тромбы, в основном нижних конечностей, и их тенденцию к эмболизации. Были открыты тромбоциты, их функции изучались Bizzorero, Hayem, Eberth и Schimmelbusch.

В 1836 г. Андрей Буханан сообщил, что свертывающий потенциал развивается в сыворотке крови тотчас после образования сгустка. Хотя это открытие некоторое время игнорировалось, этот феномен был заново открыт «отцом» гематологии Александром

Шмидтом — представителем следующего поколения. Именно Александр Шмидт выдвинул концепцию о биохимической основе процесса свертывания крови. Компоненты процесса свертывания в дальнейшем были открыты и изучались: фибриноген — Olof Hammarsten, протромбин — Cornelius Pekelharing, кальций — Mauris Arthus. Эти исследования стали в дальнейшем основой классической теории свертывания, сформулированной наилучшим образом Моравитцем в 1905 г.

**Начало XX столетия.** В течение почти 40 лет XX в. велись споры относительно выдвинутой концепции свертывания крови: было много как сторонников, так и противников теории. Разворачивались споры вокруг открытых к тому времени факторов свертывания — фибриногена, протромбина, тромбопластина и кальция, равно как и над тем, является ли тромбин ферментом по своей природе. Несмотря на то что уже были открыты гепарин, витамин К и дикumarол, концепция свертывания крови все еще не была окончательно принята.

Хотя уже был открыт витамин К, в качестве основных рассматривались два типа кровотечения: в отсутствие тромбоцитопении геморрагическая тенденция обозначалась как «гемофилия» (точнее «геморрафилия»), если же геморрагия была неясного генеза, то — «псевдогемофилия».

Новая эра в развитии учения о свертывании крови началась с 1940 г., когда Paul Owgen показал, что геморрагический диатез у молодых женщин не может быть объяснен существовавшей ранее теорией «гемофилии», «тромбоцитопении» и «псевдогемофилии». Он отмечал, что геморрагическая тенденция у женщин связана с дефицитом нового — пятого коагуляционного фактора в плазме.

Это открытие решило спор между двумя конфликтующими исследовательскими группами — Армана Квика и представителями школы Айовы (Harry P. Smith, Walter Seegers, Emory D. Warner, Kenneth M. Brinkhous). Новый фактор, который был предложен Owgen, а ныне известен как фактор V, стал недостающим звеном в классической теории свертывания и послужил толчком к открытию предшествующего ему фактора VII.

Открытый Owgen фактор Квик определил как «лабильный фактор», а Smith — как «компенсаторный фактор».

Фактор VII был открыт Owgen как «стабильный протромбин-превращающий фактор» в 1947 г. и дополнил лабильный фактор Квика. При назначении дикumarола отмечалась депрессия фактора VII. Одна-

ко официально фактор VII был признан лишь тогда, когда группа исследователей под руководством Бенжамина Александра выявила первого пациента с его дефицитом.

И только в 1957 г. Cecil Hongie и сотрудники показали, что фактор VII представлен двумя сходными протеинами, один из которых в дальнейшем получил название «фактора X».

В то же время было обнаружено, что термин «гемофилия» объединяет по меньшей мере два заболевания. В 1947 г. Alfredo Pavlovsky сообщил, что при смешивании крови двух пациентов с гемофилией удлиненное изначально время свертывания крови, характерное для обоих образцов, корригируется (укорачивается). Это дало основание утверждать, что фактор свертывания, недостающий у одного пациента, присутствует в крови у другого. Фактор, отсутствующий (или присутствующий в недостаточном количестве) у пациентов с традиционной гемофилией, получил название фактора VIII, а открытый новый фактор был идентифицирован как фактор IX. Дефицит фактора IX часто называют также «болезнью Кристмаса», поскольку впервые дефицит этого фактора был выявлен у ребенка с фамилией Кристмас.

Открытие Робертом Розенталем в 1953 г. другого аутосомного дефицита с повышенной склонностью к геморрагиям стало поистине новой эрой в развитии гемостазиологии. Дефицит фактора, который ныне называется фактором XI свертывания, как у женщин, так и у мужчин был причиной состояния, схожего по клинике с гемофилией. Характерной особенностью у пациентов с дефицитом фактора XI, в отличие от пациентов с классической гемофилией (дефицитом факторов VIII или IX), было наличие удлиненного активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и нормальных значений протромбинового времени. Таким образом, был открыт другой фактор, необходимый для развития полной тромбопластиновой активности. В связи с этим обстоятельством фактор XI изначально был назван как «плазменный предшественник тромбопластина».

Открытие фактора XI еще больше осложнило концепцию свертывания крови, которая далека от окончательного представления и по сей день, хотя, безусловно, по сравнению с серединой XX в., благодаря открытиям в области биохимии, концепция свертывания крови значительно расширилась и усложнилась.

Таким образом, под гемофилией стали понимать три разных дефекта: гемофилия А (классическая гемофилия, дефицит фактора VIII), гемофилия В (дефицит

фактора IX) и гемофилия С (дефицит фактора XI). Однако оставался вопрос: почему пациенты с гемофилией С имеют тенденцию к «мягким» формам геморрагического диатеза, который часто проявляется только после травмы или при хирургических процедурах?

Эта загадка имела свое продолжение. В 1955 г. Оскар Ратнофф (Oscar Ratnoff) открыл гемофилию, не связанную с дефицитом факторов VIII, IX или XI. Более того, пациенты с лабораторными атрибутами гемофилии не обладали повышенной склонностью к геморрагиям, а пациент с фамилией Хагеман с дефицитом этого фактора умер от тромбоза легочной артерии. Открытый Оскаром Ратноффом фактор получил название фактора XII или, иначе, фактора Хагемана.

Вскоре у нескольких пациентов — членов семьи Fletcher — также был обнаружен дефект, характеризующийся лабораторными атрибутами гемофилии и отсутствием геморрагической тенденции. Этот фактор не получил цифровой нумерации и был назван фактором Флетчера или, согласно его официальным характеристикам, — «прекалликреином».

Позже были открыты другие негеморрагические гемофилии. Изначально идентифицированный как «кофактор контактной активации» в 1960 г. Сандрой Шиффман и соавт., в последующем вновь обнаруженный в ряде семей дефицит фактора обозначили как дефицит «высокомолекулярного кининогена». При том, что «нетромбоцитопенические» кровотечения, обусловленные дефицитом факторов V, VII, X, фибриногена и протромбина, встречались как у женщин, так и у мужчин практически с одинаковой частотой, оставался нерешенным вопрос: почему у некоторых женщин с геморрагическим диатезом протромбиновое время было нормальным, в то время как значительный дефицит факторов V, VII, X, протромбина или фибриногена удлинял его? Объяснением этому является наличие одной из форм болезни Виллебранда, природа которой стала ясна только после обнаружения недостаточности фактора VIII как у мужчин, так и у женщин. При этом выяснилось, что фактор VIII состоит из двух молекул, и будет ли заболевание аутосомным или X-сцепленным, зависит от задействованности одной или другой молекулы фактора VIII. Таким образом, одна часть молекулы отвечает за развитие гемофилии, а другая — болезни Виллебранда.

Ближе к концу XX в. был достигнут значительный прогресс и в понимании механизмов процессов фибринолиза и стабилизации фибрина в результате перекрестного связывания под действием фактора XIII.

**Конец XX в.** Поистине новая эра в концепции свертывания крови началась в Детройте (Мичиган) и связана с именем Вальтера Зигерса, устроившего симпозиум по свертыванию крови в Wayne State University. Название обсуждаемой темы было «Биохимические аспекты свертывания крови». На симпозиуме присутствовало большое количество биохимиков. Более того, первый докладчик представил биологическое ревю о механизмах свертывания, в частности весьма смелую теорию коагуляционного каскада или, иначе, теорию «водопада». Согласно этой теории каждый фактор в каскаде активируется и, в свою очередь, активирует последующий фактор (XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I). Присутствующая публика буквально взорвалась хохотом: как это возможно представить, что свертывание крови — всего лишь комплекс последовательных энзиматических реакций?!

Тем не менее именно в 1964 г. обсмеянный в свое время Макфарлан предложил принятую в настоящее время теорию непрерывного каскада («водопада») энзиматических реакций как основную теорию свертывания крови. Как ни странно, она была логическим продолжением теории свертывания Поля Моравитца, предложившего комплексную теорию свертывания (с участием четырех факторов свертывания, которые были известны в то время) еще в 1905 г.

Несомненно, заслуга Зигерса состоит в том, что он заострил внимание биохимиков не только на природе известных к тому времени 12 факторов свертывания, но и на механизмах свертывания крови.

Хотя большинство биохимиков того времени концентрировались на изучении химии гепарина, дикumarола и витамина K, только единицы серьезно занимались изучением механизмов свертывания, среди них был и сам Вальтер Зигерс.

Следует отметить, что новая эра в развитии теории свертывания крови наступила именно благодаря исследованиям биохимиков. Результатом этих исследований явились современные знания относительно образования протромбиназного комплекса с участием активных факторов V и X, в присутствии ионов кальция и фосфолипидов (ФЛ), а также о механизмах преобразования протромбина в тромбин и фибриногена — в фибрин.

Одновременно изучалась роль более ранних факторов — предшественников протромбина, а также фибринолиз и ингибиторы свертывания, в частности протеин С.

Знания о механизмах свертывания, в свою очередь, позволили разработать лабораторные тесты,

имитирующие свертывание крови в организме человека, в ряде случаев диагностировать повышенный риск геморрагий и, в меньшей степени, — тромбозов (так как к тому времени тесты определения молекулярных маркеров тромбофилии еще не были разработаны). Протромбиновое время и двухэтапное определение протромбина были разработаны в начале XX в., а стали применяться в клинической практике только в 40–70-е годы XX в. Частичное тромбопластиновое время — один из методов исследования, отображающих время свертывания плазмы, — было внедрено в клиническую практику только в 50-е годы XX в.

Современная эра развития лабораторных методов исследования системы гемостаза ознаменовалась развитием синтетических субстратов и иммунологических техник измерения уровня факторов свертывания в плазме, а также внедрением генетических методов исследования.

Что же получили пациенты в результате всех этих научных и, казалось бы, далеких от практики изысканий?

Открытие гепарина и дикумарола позволило у большинства пациентов как предотвратить тромботические осложнения, так и успешно использовать их в процессе терапии тромбозов.

Открытие витамина К позволило успешно купировать геморрагические осложнения у новорожденных и при кровоточивости в условиях обструкции билиарного тракта, обусловленного дефицитом витамина К.

Более того, большим шагом вперед было внедрение концентратов факторов плазмы для восполнения дефицита у пациентов, прежде всего с гемофилией. Впервые Judith Pool было предложено переливание «криопреципитата» в 1959 г. вместо свежезамороженной плазмы. Безусловно, при дефиците других факторов свертывания по-прежнему единственным эффективным лечением оставалось переливание свежезамороженной плазмы.

Концентраты факторов IX–VII–X–протромбин хотя и применяются, тем не менее, ассоциируются с риском заражения вирусными гепатитами и ВИЧ. То же относится и к концентрату фактора VIII, который также готовится из пула плазмы большого количества доноров.

Большая степень очистки факторов, а также внедрение рекомбинантных факторов может решить проблему ятрогенных осложнений.

Несмотря на то что в последние годы были открыты новые факторы коагуляционного каскада, базовая

теория непрерывного каскада энзиматических реакций свертывания крови при этом не пострадала. Возможно, это явление аналогично великому открытию периодического закона и таблицы Менделеева, когда через много лет после смерти Менделеева были открыты новые химические элементы, занявшие пустующие места в таблице. По-видимому, гениальность этих теорий заключается в их универсальности. Поэтому открытие новых факторов и более тонких механизмов регуляции свертывания крови в последние годы не опровергает относительно старую теорию каскадного свертывания крови.

## 1.2. Эволюция свертывающей системы

Физиологически важные компоненты свертывающей системы млекопитающих имеют различные функциональные особенности, тем не менее анализ генной структуры, белковой природы и последовательности позволяет сделать вывод, что они произошли в процессе дупликации и диверсификации только двух различных генных структур: 1) витамин К-зависимой сериновой протеиназы, входящей в состав домена V карбоксиглутаминовая кислота (Gla)—эпидермально-подобный фактор роста (EGF1)—EGF2—сериновая протеиназа, по структуре общего с FVII, FIX, FX, PC и PZ; 2) A1–A2–B–A3–C1–C2-домена по структуре близкого с FV и FVIII. Кофакторы FV и FVIII разделяют последовательность единиц вместе с медьсодержащим протеином плазмы церулоплазмином и энтероцит-трансмембранным протеином гефастинном, который участвует в структуре домена A1–A2–A3. Протромбин также является проферментом витамин К-зависимой (BK3) сериновой протеиназы, но имеет два kringle-домена вместо EGF1-домена. Была выдвинута гипотеза, что примитивный протромбин мог иметь EGF-участки, но они были заменены во время генной дупликации и перестановки экзонов. Анализ аминокислотных остатков и частоты кодонов наиболее консервативных остатков, связанных с функционально активными участками сериновых протеиназ, показывает отличие тромбина от факторов VII, IX, X и PC и предполагает, что тромбин был унаследованным свертывающим ферментом.

Широко распространено мнение, что крупные регионарные или геномные дупликации участвуют в структуре геномов позвоночных. Механизмы такого процесса противоречивы, но было предположено, что геном позвоночных эволюционировал вследствие двух делений всего генома, которые произошли в роду



позвоночных около 500 млн лет назад. Тем не менее локальные дубликации и транслокации также могут приводить к эволюции генов на отдельных участках хромосом, пока другие генетические изменения, такие как генная конверсия и потеря генов, могут в дальнейшем усложнять наше представление об эволюции генов путем дубликации. У человека гены, ответственные за протеиназы FIX, PC и кофакторы FV и FVIII, локализируются на отдельных хромосомах, что наводит на мысль, что деление огромного блока или даже, возможно, всего генома могло способствовать эволюции системы свертывания крови млекопитающих. И напротив, гены, кодирующие FVII и FX, размещаются у человека на хромосоме 13q34 по системе «голова—хвост». Таким образом, система свертывания крови представляет собой модель молекулярной эволюции биологического процесса, произошедшего вследствие и локальных делений, и дубликации целого генома.

**Тканевый фактор (TF).** Доказательства существования TF-обусловленного свертывания крови у рыб впервые были опубликованы в 1962 г. учеными Doolittle и Surgenon и были основаны на биохимических исследованиях водного экстракта гомологичной ткани, при которых было снижено время свертывания плазмы. Эти и последующие исследования демонстрировали функциональную активность TF у бесчешуйчатых рыб (минестры и минога), хрящевидных рыб, костных рыб (телоосты), амфибий, рептилий и птиц. При попытке усилить и клонировать последовательность TF у бурых скалозубов (*Fugu rubripes*) мы провели полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с использованием ПЦР-праймеров, основанных на известной последовательности TF (исключая млекопитающих). Несмотря на детальный подход, мы потерпели неудачу при клонировании TF-последовательности у рыб фугу и у кур. Тем не менее недавно было проведено молекулярное клонирование TF у радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*). Последующий анализ ДНК генома фугу, используя известную последовательность TF форели, позволил идентифицировать у большинства скалозубов ген TF (экзоны 1–5), кодирующий внеклеточный домен TF. Однако подобный анализ ДНК генома полосатого данио (*Danio rerio*, zebra-fish) не позволил расшифровать последовательность TF. Сравнение аминокислотной последовательности TF у рыб с млекопитающими демонстрирует ограниченное сохранение данной последовательности (у форели 28% идентичности, 56% сходства с человеком; у рыб скалозубов 23% идентичности и 44% сходства с человеком).

**Протромбин.** Доказательства наличия протромбина у бесчешуйчатых рыб (миноги и миксины) первоначально пришли из функциональных исследований. Амплификация и анализ ДНК, кодирующей  $\beta$ -цепь тромбина, у 9 различных представителей позвоночных, включая курицу, геккона, тритона, радужную форель, осетра и миксину, подтвердил наличие протромбина у птиц, амфибий и рыб. В последующем был проведен подробный анализ у человека, коров, мышей, крыс, кур, страусов, скалозубов, полосатого данио и миксины. Аминокислотный состав был хорошо сохранен (миксины — 50% идентичности, 69% сходство с человеком; фугу — 52% идентичности, 71% сходство с человеком; куры — 61% идентичности, 78% сходство с человеком).

**Фибриноген.** Первые данные о наличии фибриногена у бесчешуйчатых рыб (миноги и минестры) появились после функциональных исследований Doolittle с коллегами. Фибриноген млекопитающих — это дисульфид-связанный гексамер, содержащий три пары цепей, имеющих общую формулу  $\alpha_2 \beta_2 \gamma_2$ , кодируемых тремя отдельными генами —  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . Фибриноген миног был очищен от плазмы, и оказалось, что он имеет такую же структуру, как у млекопитающих. Были выделены и охарактеризованы последовательности ДНК, кодирующие все три цепи фибриногена миног. Аминокислотная последовательность  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепей имеет 45% идентичности и 65% сходства с человеческим аналогом. Аминокислотная последовательность  $\alpha$ -цепи имеет 34% идентичности и 44% сходство с человеком. Кристаллическая структура фрагмента D фибриногена миног недавно была расшифрована. Сравнение с аналогичным фрагментом фибриногена человека показало высокую степень сохранения структуры фибриногена, различия наблюдались в связующих участках. Подобные исследования были проведены с фибриногеном кур. Более 60% аминокислотной последовательности в структуре фибриногена кур идентично человеческому аналогу; как и у миног  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепи оказались наиболее похожими (67% идентичности), в то время как  $\alpha$ -цепь имеет только 37% идентичности с фибриногеном человека. Трехмерная структура фибриногена кур виртуально не отличается от бычьей структуры.

**Факторы VII, IX, X и PC.** Доказательств присутствия Glu-EGF1-EGF2-SP<sup>1</sup>-ферментов (FVII, FIX, FX, PC) у немлекопитающих позвоночных было мало. Для решения этого вопроса мы использовали

<sup>1</sup> SP — сериновая протеиназа.

ПЦР-основанную стратегию для клонирования последовательностей, кодирующих Gla-домен-содержащие сериновые протеиназы, у кур и рыб скалозубов. Были сконструированы дегенеративные праймеры, соответствующие аминокислотным и нуклеотидным доменам сериновых протеиназ и Gla протромбина, FVII, FIX, FX и PC. ПЦР был проведен на основе модели ДНК первой линии, синтезированной из РНК печени кур и скалозубов. Используя этот метод, мы смогли амплифицировать и клонировать 10 ДНК, кодирующих протеины с последовательностью, идентичной сериновым протеиназам млекопитающих; пять от каждого вида. У кур ДНК с характерной последовательностью единиц у FVII, FIX, FX, PC и протромбина была идентичной. У скалозубов была идентичной ДНК у FVII, FIX, FX и протромбина. Последующий анализ генома клонов и генома фугу позволил идентифицировать PC и выявил дополнительно 4 гена, кодирующих Gla-EGF1-EGF2-SP-протеины и не обнаруженных ни у кур, ни у млекопитающих. Исследование этих последовательностей позволило предположить, что они более всего близки FVII (FVII:B и FVII:C), FIX (FIX:B) и PC (PCB). Теперь хорошо известно, что большинство костистых рыб содержало дополнительное количество дублированных генов по сравнению с тетраподами. Таким образом, не удивительно, что фугу имеют дополнительный Gla-EGF1-EGF2-SP-протеин, не выявленный у кур или млекопитающих. Тщательное исследование функционально важных аминокислотных остатков предполагает, что эти необычные последовательности в ДНК кодируют протеины с новыми, еще неизвестными функциями. Например, предполагаемый FVII:B протеин в своем активном участке вместо серина содержит аспарат; маловероятно, что такой белок будет функционировать как сериновые протеиназы. Чтобы определить, являются ли новые FVII-подобные гены фугу следствием серии генных дубликаций, был исследован FVII-FX-PZ локус генома скалозубов. Была установлена последовательность почти 22 kb генома ДНК фугу и установлено, что он содержит 3 FVII-подобных гена, FX-ген и PZ-ген, расположенные в определенном порядке с головного конца до хвоста хромосомы в пределах 19,3 kb. Используя данный подход, Jagadeeswaran и соавт. клонировали и охарактеризовали ДНК полосатого данио, которая имела значительное сходство с FVII, FIX и FX млекопитающих. Анализ локуса FVII-FX полосатого данио выявил дополнительные FVII-подобные гены (FVIIi) в аналогичной скалозубам позиции, и также

в активном участке сериновый остаток был заменен аспаратом. Таким образом, у костистых рыб обнаружилось новые генные деления в локусе FVII-FX-PZ, обуславливающие появление дополнительных FVII-генов.

Мы также использовали данную методику для исследования комплемента Gla-EGF1-EGF2-SP-факторов у миног, идентифицируя три протеина с данной структурой доменов. Сравнительный анализ показал сходство с FX (40% идентичности, 58% сходства). Тем не менее не удалось определить факторы свертывания, аналогичные известным у млекопитающих.

**Факторы V и VIII.** Доказательств наличия A1-A2-B-A3-C1-C2-кофакторов (FV и FVIII) у немлекопитающих позвоночных мало. Поэтому мы использовали дегенеративный праймер ПЦР для клонирования последовательностей, кодирующих A домен-содержащие протеины от рыб фугу и кур. Дегенеративные праймеры, основанные на функционально и структурно сохраненных остатках, состояли из аминокислотных и нуклеотидных последовательностей A3-домена FV, FVII и CP млекопитающих. ПЦР проводилась на модели ДНК, синтезированной из целой РНК из печени фугу и кур. Мы амплифицировали 2 независимые последовательности от кур и 3 от рыб скалозубов, которые кодировали протеины с порядком следования, схожим с A3-доменом. Используя комбинацию 5'- и 3'-скоростной последовательности амплификации концевых участков ДНК, эти участки были расширены; у кур мы смогли получить только частичную последовательность FV (кодирующий A3-C1-C2) и FVIII (кодирующий B-A3-C1-C2). Однако у скалозубов мы получили полный код FV, FVIII и CP. Аминокислотный состав FV и FVIII скалозубов и кур составлял 50 и 50% идентичности с человеческими аналогами, за исключением B-домена, идентичность которого составила менее 16%.

**Тромбомодулин (TM).** Не существует функциональных или структурных доказательств наличия TM у немлекопитающих позвоночных, однако идентификация PC у скалозубов позволяет предположить, что TM должен присутствовать. Тромбомодулин у млекопитающих кодируется безинтронным геном, поэтому относительно легко идентифицируется при помощи сравнительного анализа генома фугу. Оказалось, что у рыб скалозубов имеется безинтронный ген, идентичный млекопитающим (29% идентичности, 46% сходства); тем не менее для доказательства гомологичности данного TM требуются дополнительные функциональные анализы этого предполагаемого гена TM.

**Протеин S.** Подобно другим факторам свертывания, нет доказательств функционального проявления протеина S (PS) или клонированного аналога PS у немлекопитающих позвоночных. Однако наличие PS рыб позволяет предположить наличие PS, и ген предполагаемого протеина может идентифицироваться в геноме рыб фугу с характерной интрон-экзон структурой, кодирующей данный протеин (48% идентичности и 70% сходства с PS человека).

**Ингибитор внешнего пути свертывания** (ингибитор пути тканевого фактора — TFPI) был клонирован от карпов и зебр, их аминокислотный состав имеет 30% идентичности, 50% сходства и 28% идентичности, 495 сходства соответственно. Используя эти последовательности, стало возможным идентифицировать TFPI-ген у рыб скалозубов.

**Антитромбин** был клонирован от большого количества различных немлекопитающих позвоночных, включая кур, страуса, лягушку *Xenopus*, лосося, скалозубов и карпа. Аминокислотный состав значительно сохранен: полосатый данио и скалозубы имеют 55% идентичности и 75% сходства с антитромбином человека.

**Эволюция системы свертывания позвоночных.** Вышеупомянутые результаты биохимических исследований и молекулярного клонирования указывают на то, что у позвоночных имеется вся система свертывания крови, а следовательно, она развивалась до расхождения тетраподов и костистых рыб. Наличие основных компонентов системы, тканевого фактора и фибриногена и три Gla-EGF1-EGF2-SP-протеинов много позволяет предположить, что свертывающая система существовала как минимум до распада бесчелюстных рыб более 450 млн лет назад. Более того, последние данные, полученные в лаборатории Jagadeeswaran, доказывают присутствие вещества с тромбиноподобной активностью, которая расщепляет фибриноген человека и ингибируется гирудином ланцетников.

Предположения, что древние дубликации генома способствовали развитию генома позвоночных, весьма противоречивы. Несмотря на быстрое и успешное развитие генетики, включая открытие последовательности целого генома некоторых особей, эта гипотеза все еще не была протестирована и остается на уровне дебатов. Были сделаны различные предположения относительно количества и времени геномных дубликаций во время эволюции позвоночных. Наиболее распространенная модель развития, вытекающая из исследований группы Нох, предполагает наличие двух делений генома: одно на каждой из двух ветвей после

деления бесчелюстных рыб (около 500 и 430 млн лет назад). Это позволяет думать, что ланцетники и бесчелюстные позвоночные имели более простую систему свертывания крови, основанную на протромбине и фибриногене. Чтобы определить роль дубликаций генома, произошедших при развитии системы свертывания, мы провели филогенетический анализ A-домен- и Gla-EGF1-EGF2-SP-содержащих протеиновых последовательностей у кур и скалозубов.

Филогенетический анализ A-домен-содержащего протеина доказывает существование двух генных делений и подтверждает гипотезу, что эволюция генома позвоночных происходит из 2 дубликаций целого генома. Объяснением эволюции генов коагуляционных кофакторов служит тот факт, что первое деление генома породило образование FV/FVIII и CP/HP генов от генов со структурой домена A1-A2-A3. Так как оба фактора FV и FVIII содержат домен со структурой A1-A2-B-C1-C2, то присоединение B- и C-доменов, возможно, произошло до второго глобального деления генома, вызвавшего дополнение к A-домену генов всех челюстных позвоночных: FV, FVIII, CP и HP.

Филогенетический анализ Gla-EGF1-EGF2-SP-протеинов также подтверждает, что эволюция системы гемостаза произошла путем двух глобальных дубликаций генома, но с локальным дополнительным делением генов. Витамин К-зависимая сериновая протеиназа, содержащая EGF-домен (Gla-EGF1-EGF2-SP), первоначально разделилась на ветви, породившие PC-ген и FVII/FIX/FX-ген.

Следующее предполагаемое деление генов вызвало образование FVII и гена, который в конечном итоге ответственен за возникновение факторов FIX и FX путем последующих генных дубликаций. Так как гены, кодирующие FVII и FX, последовательно расположены у всех челюстных позвоночных, было высказано предположение, что второе деление генома было локальной дубликацией, породившей образование FVII и FIX/FX-генов. В дальнейшем гены, кодирующие FVII, FIX/FX и PC, подверглись еще одной дубликации во время второго глобального деления всего генома, вызвавшего образование FIX. Тем не менее некоторые гены были утеряны, что было необходимо для корреляции количества паралогичных генов, обнаруженных у млекопитающих с набором генов, предусмотренных топологическим древом сериновых протеиназ. Более того, генные дубликации (и локальные, и глобальные), специфичные для костистых рыб, возможно, могли бы объяснить повышенный набор генов у скалозубов и полосатого данио.

Согласно вышеописанному эволюционному сценарию существовало два промежуточных состояния системы гемостаза: одно до предполагаемого глобального деления генома и одно между двумя глобальными дупликациями генома. В первой «примитивной» системе свертывания Gla-EGF1-EGF2-SP-протеин формировал комплексы с TF, активируя протромбин в тромбин и приводя к превращению фибриногена в фибрин. После первой глобальной дупликации, последующая локальная дупликация позволила фактору VII протеина сохранить функцию инициатора коагуляции путем взаимодействия с TF и активации недавно сформированного фактора X протеина. Фактор Xa выполняет роль активатора протромбина, и эта активность повышается при формировании комплекса с FV/FVIII протеином (приобретение В- и С-доменов). Комплекс FX-FV инактивируется PC, образовавшимся после первого глобального деления генома. Окончательное деление генов породило образование генов, кодирующих комплекс FIX-FVIII.

Таким образом, результаты и данные последовательности генов строго доказывают, что система свертывания крови присутствует у всех челюстных позвоночных и развивалась у костистых рыб до разделения 430 млн лет назад.

Наличие, как минимум, некоторых компонентов свертывания (TF, протромбин, фибриноген) у бесчелюстных рыб предполагает возможность «примитивной» коагуляционной системы, которая требует дальнейшего изучения. В особенности роль Gla-EGF1-EGF2-SP-протеинов, идентифицированных у миног, требует дальнейших исследований. Более того, остается еще выяснить, имеют ли бесчелюстные рыбы А-доменные кофакторы (FV и/или FVIII), TM или PS. Также требует изучения тромбиноподобная активность, наблюдаемая у примитивных хордовых ланцетников. Объяснение системы свертывания крови этих представителей животного мира способствует пониманию эволюции сложной системы гемостаза в целом и позволит представить эволюцию генома позвоночных.

### 1.3. Тромбозы: история вопроса

Несмотря на то что венозные тромбозы — нередкое заболевание, несколько неожиданным оказался тот факт, что хорошо документированного случая заболевания, которое бы соответствовало диагнозу венозного тромбоза (с современных позиций) нет в античных манускриптах. Венозный тромбоз не опи-

сывался ни Гиппократом, ни Галеном, ни Авиценной. Нет упоминаний о тромбозе и в Библии.

О том, кто впервые увидел тромб в кровеносном сосуде, мы, вероятно, никогда не узнаем: возможно это были древние египтяне — «мумификаторы», которые считали, что ядовитые вещества всасываются из кишечника в кровь, в результате чего кровь сворачивается, образуя «твердые массы», которые затем нагнаиваются и являются причиной различных гнойных заболеваний. Возможно, древние исследователи уже могли видеть сгустки крови в сердце.

Термин «лейкофиегмазия», впервые использованный Гиппократом для описания двустороннего отека ног, вряд ли можно считать описанием венозного тромбоза: скорее всего, эти отеки были следствием сердечной недостаточности, цирроза печени или почечной недостаточности.

Первое хорошо документированное описание венозного тромбоза появилось в прекрасно иллюстрированном манускрипте XIII в., хранящемся в Национальной библиотеке Парижа. В этом манускрипте описывается случай одностороннего тромбоза глубоких вен у молодого (двадцатилетнего) жителя Нормандии по имени Рауль. После того как «опухоль», поразившая его правое колено, распространилась на всю голень и бедро, на ноге стали появляться абсцессы. К счастью, недуг был «излечен» в течение 9 дней, проведенных в молитве. С точки зрения сегодняшней концепции тромбозов, можно предположить, что у Рауля было тромбофилическое состояние. Возможно, имел место какой-то генетический дефект гемостаза, предрасполагающий к тромбозу, если учесть столь юный возраст, в котором манифестировал тромбоз.

В начале XVI в. появились концепции о возможности образования тромбов в сосудах и сердце, которые рассматривались в качестве причины серьезных патологических нарушений (концепция Морганьи).

В 1681 г. Willis обнаруживал тромбы в полостях сердца. А в 1726 г. Goetzius описал в своей диссертации тромбы как «полипоидные утолщения».

Внутрисердечные тромбы уже давно представляют большой интерес для врачей. В 1666 г. Malpighi описал «полипы» сердца. Он полагал, что эти полипы представляют собой тромбы, отмытые от эритроцитов. В 1507 г. Btivisteni описал больного, смерть которого наступила от «туберкул», находящихся в его левом желудочке. Nuxham (1809) наблюдал за группой из 20 молодых мужчин, которые после работы в Восточной Индии в 1742 г. начали страдать тяжелым астматическим кашлем. У трех из них он обнаружил

«полипы монстры» в сердце. James Stewart (1817) выявил тромбы («полипы») в обоих желудочках у мужчины, скончавшегося в возрасте 30 лет. В связи с увеличенными размерами сердца врач предположил, что эти тромбы существовали там уже давно.

Впервые тромбоз после родов был описан в 1676 г. в Англии Richard Wiseman, который служил хирургом при дворе короля Карла II. В своей книге он описывает жену фармацевта, у которой после тяжелых родов появился отек и боль в правой ноге, которые распространились от голени до бедра, при этом воспаления на коже не было. Описание этого случая было столь важно не только потому, что Wiseman показал возможность прогрессирования тромбоза, но и потому, что он предположил, что тромбоз был связан с системными изменениями кровотока. То есть он впервые выдвинул концепцию гиперкоагуляции.

Известный французский хирург Амбруаз Паре верил, что отеки ног при беременности связаны с задержкой менструальной крови. Возможно, он был первым, кто описал поверхностный тромбофлебит как осложнение варикозного расширения вен.

Eberth и Schimmelbusch (1888) связали возникновение прижизненных тромбов с предположениями неизвестных исследователей XVII в. о том, что тромбы возникают при избытке фибрина в крови. Однако в те времена перед исследователями возникали трудности в разграничении прижизненных тромбов и тромбов, возникших уже после смерти (Leichengerinnsel).

Laennec (1823) полагал, что «глобулярные тромбы» (иначе шаровидные тромбы) являются распространенными тромбами в сердце: чаще они представляют собой кисты. Burns (1809) заметил, что полипы левого желудочка часто сочетаются с кальцификацией коронарных артерий. Шаровидные тромбы, баллотирующие в левом предсердии, были впервые описаны William Wood в 1914 г. Организованные тромбы («тромбы на ножке» [Burns, 1809]) более характерны для левого предсердия.

Malpighi (1666) в своем докладе описал разницу между прижизненными и посмертными тромбами. Queye (1735) и Burns (1809) считали, что тромбы могут возникать только в течение жизни. Laennec (1823) полагал, что отличительной особенностью прижизненных тромбов является их прочная связь с сосудистой стенкой. Не подозревая о возможности существования эмболий, Burns описал больного с тромбом в левом предсердии и сгустком в легочной артерии. Corvisart (1806) выявил «бородавки» на клапанах сердца, возникшие, по его мнению, еще

при жизни. Так как эти разрастания были похожи на генитальные венерические бородавки, он назвал их «венерические разрастания». Laennec, однако, выразил сомнения в их венерическом происхождении. Hodgson (1815) описал разрастания в виде грибов. Bichat отметил небольшие «опухоли» на митральном клапане, а Rokitansky (1852, 1854) назвал их «глобулярными вегетациями». Hughes (1839), в свою очередь, предположил, что все эти клапанные тромбы являются следствием эндокардита.

Шаровидные тромбы встречаются достаточно редко. Они находятся обычно в предсердиях, где часто заполняют атриовентрикулярное отверстие. Подобные случаи описывал в свои труды Ogle (1863), Legg (1878) и Recklinghausen (1885).

Огромный вклад в развитие теории тромбозов внесли J. Hunter, Рудольф Вирхов, C.J. Eberth, C. Schimmelbusch, W. Welch, K. Rokitansky, A. Trousseau, S. Wessler, не говоря уже о современных ученых конца XX — начала XXI в., когда благодаря успехам молекулярной медицины, биохимии и биологии были открыты новые формы генетически обусловленной тромбофилии и расширены представления о молекулярных аспектах тромбообразования.

Шотландский хирург Джон Хантер был первым, кто описал воспаление стенки венозного сосуда — флебит — и его связь с тромбозом. В 1874 г. он предположил, что если кровь, извлеченная из организма, необратимо сворачивается, то это же она должна делать и внутри кровеносных сосудов. Он определил, что только жидкая часть крови («коагулирующая лимфа») способна сворачиваться. Джон проводил эксперименты с кровью, извлекая ее из вены и перенося в чашу, где она сворачивалась в течение 15–20 мин. Он пришел к выводу, что сосуды обладают неведомым свойством замедлять процесс свертывания крови. Им же было доказано, что добавление к крови соли Глаубера препятствует тромбообразованию.

Хантером было создано три теории, объясняющие, почему сворачивается кровь вне сосудистого русла. Первая из них гласит: «Кровь сворачивается при замерзании». Такой вывод сделал Джон в связи с тем, что в его эксперименте у океанической рыбы при температуре 30 F кровь сворачивается быстрее, чем при повышении температуры. Вторая теория гласит: «Контакт с воздухом усиливает свертывание», так как кровь в чаше, находящейся в вакууме, сворачивалась медленнее. Третья теория гласит: «Движение уменьшает интенсивность свертывания, а неподвижное состояние ускоряет его». Эти три гипотезы не объяс-

няли, однако, причины свертывания крови. Хантер отмечал, что коагулирующая лимфа сворачивается быстрее, когда она проходит через сосуды, вовлеченные в воспалительный процесс. Кроме того, тромб может нарушать проходимость сосуда, хотя эта проходимость и восстановится со временем. Хантер был убежден, что больному с воспалительным процессом необходимо проводить кровопускания, так как слишком много крови при воспалении нарушает нормальную циркуляцию.

**Рудольф Вирхов (1821–1902).** Рудольф Вирхов по праву считается основателем теории тромбообразования. Родился он в городе Шивельбейн, в Пруссии, 13 октября 1821 г. В 1843 г. он закончил в Берлине Медицинский институт Фридриха-Вильгельма. В 1847 г. вместе с Benno Reinhardt он начал работы над «Архивом по патологической анатомии, физиологии и клинической медицине». Его работа в области патологической анатомии особенно глубоко затрагивала проблему тромбоэмболии. Он является автором таких терминов, как «тромб», «эмбол», «фибриноген». Менее известной является его деятельность как социального реформатора, организовавшего медицинскую политическую газету под названием «Медицинские реформы». С 1880 по 1893 гг. Вирхов заседал в Рейхстаге, где состоял в оппозиции к Бисмарку. Не менее интересными являются его антропологические и археологические исследования. Вирхов скончался 5 сентября 1902 г.

Вирхов является создателем доктрины эмболии, к которой он пришел через анатомические экспериментальные и клинические исследования. Однако и до него ряд авторов предполагали о существовании эмболии, к ним относятся Bonetus, живший в XVII в., Swieten — в XVIII в., Allibert и Francois — в XIX в. В 1844 г. при аутопсии молодого человека, умершего внезапно в госпитале Шаритэ в Берлине, страдавшего ревматической лихорадкой, а также в последнее время испытывавшего сильную боль в области правого бедра, которая сопровождалась пульсацией и локальной гипертермией, Вирхов выявил в вене правой голени тромб, плотно прикрепленный к сосудистой стенке. В легочной артерии располагался сгусток крови. С этого момента Вирховым овладела идея о возможности легочной эмболии. В августе 1845 г. им было произведено 76 аутопсий. В 18 из них были выявлены венозные тромбы, а в 11 случаях выделены эмболы в сосудах легких и сердца. Во всех случаях эмболии имел место венозный тромб.

Тромбозы в сосудах легких были хорошо изучены в начале XIX в. Graves (1821), Lee (1835), Baron (1838),

Cruveilhier (1852) не раз отмечали взаимосвязь между наличием тромбов в сосудах легких и периферических венах. Мало того, они уже усматривали причину наступления внезапной смерти в острой обструкции легочной артерии. Ими же было выявлено, что тромбы возникают не только у людей, но и, например, у лошадей, в том числе и в сердце. Некоторые исследователи были убеждены, что наличие тромбов более чем в одном сосуде являлось не чем иным, как генерализованной тенденцией к тромбообразованию [Hughes, 1939], следствием отравления [Rokitansky, 1854] или признаком системного заболевания [Humphy, 1859]. Andral и Gavarret (1840) объясняли склонность к тромбозам низкой концентрацией эритроцитов и повышенным содержанием фибриногена в крови. В 1844 г. Paget указывал на то, что тромбы в легких являются первичными, однако позже он согласился, что венозные тромбы способны мигрировать в легкие (1866).

Одним из самых интересных моментов в венозном тромбозе является способность тромбов мигрировать. Однако не все эмболы проходят через артерии легких, некоторые из них могут проникать через овальное отверстие. Такие эмболы были названы «ретроградными» [Hellebrun, 1870] или «парадоксальными» [Zahn, 1889].

Концепция Вирхова о тромбозе и эмболии была изложена в 1856 г. в его труде «Gesammelte Abhandlungen». В нем было представлено описание клиники и аутопсии 94 случаев на 514 страницах. Было также приведено подробное изложение 49 экспериментов на животных. В этих экспериментах, в основном на собаках, Вирхов вводил в подключичную, яремную вены или сонную артерию различные вещества, включая человеческие тромбы и тромбы из крови собак, отмытые тромбы, частички золота и пр. Он стремился отграничить первичное свертывание от вторичного, а также прижизненное от посмертного.

Вирхов искал причину остроты развития респираторных и неврологических расстройств при легочной эмболии. Он подвергал сомнению мнение о том, что всему причиной является обеднение кровью легких, так как проходимость бронхиальных артерий всегда сохранялась. Им была выдвинута мысль о влиянии блуждающего нерва, вызывающего развитие неврологических нарушений.

Клинически оказалось, что играет роль и размер тромба. Крупные тромбы приводили к внезапной смерти. Мелкие вызывали атрофию части или доли легкого, пневмонию, гангрену или геморрагический инфаркт. Повторная эмболия мелкими тромбами

способна была вызвать развитие хронического бронхита или астмы.

В своей монографии «Accumulated Treatis» Вирхов приводит множество причин развития артериального и венозного тромбозов. Основной из них он считает воспалительные изменения сосудистой стенки. Другими важными причинами, по его мнению, были нарушения тока крови и повышение ее вязкости. Вирхов выявлял тромбы в участках компрессии сосудов или инвазии в них опухолевых клеток, а также при абсцессах, наложении лигатур и переломах со смещением. Одним из особенных видов «компрессионных» тромбозов являлись тромбозы при флебитах после венесекций, когда вышедшая за пределы вены кровь сдавливала сосуд извне. Вирхов доказал, что дилатация сосуда также может приводить к развитию тромбоза, например при аневризмах. Однако он сомневался, что в этом случае лишь замедление тока крови играет решающую роль.

Вирхов полагал, что субстратом для образования тромбов в венах могут явиться венозные клапаны, в то время как в артериях такими субстратами являются атеросклеротические бляшки. В конечном итоге Вирхов пришел к выводу, что и изменения в самой крови способны приводить к развитию тромбоза. Эта идея была впервые выдвинута Cruveilhier (1852). Вирхов отмечал развитие тромбозов при различных заболеваниях, таких как сифилис, тиф, ревматизм, экзантема, болезни мозга. Им была выдвинута теория о «ферментах свертывания», т.е. веществах, усиливающих свертывание крови. К тому моменту уже было показано, что при различных состояниях в крови повышается содержание фибрина. Следовательно, существуют такие вещества, которые приводят к подобному подъему. Так возник новый термин, созданный Вирховым, — «фибриноген». Сейчас его значение не соответствует представлениям Вирхова. Он полагал, что в крови циркулирует предшественник фибрина, который активируется до «растворимого фибрина» или «фибриногена», образующего в конечном итоге фибриновый тромб. В его понимании фибриноген являлся посредником или «профибрином».

Гипотеза Вирхова о насыщенности крови кислородом и тромбозе была основана на ряде признаков, обычно наблюдаемых при тромбозах: кровь непосредственно соприкасается с воздухом (венесекция, ампутация, удаление опухоли); орган вступает в контакт с воздухом (рана, легкое, матка); эритроциты выделяют накапливаемый кислород (лигатура, компрессия); инородные поверхности способствуют выделению эри-

троцитами кислорода (повреждение эндотелия, инородные материалы, находящиеся в сосудах). Первый и третий факторы, на его взгляд, были менее важными.

Вирхов великолепно описал морфологию тромба, как макро-, так и микроскопическую его картину. Тромбы, по его мнению, состояли в основном из фибрина с различным содержанием эритроцитов белых клеток крови и «частичек жира». Вирхов выделил три этапа в формировании тромба. Первый состоял в наплавлении слоев тромба один на другой. На втором этапе тромб уплотнялся за счет потери жидкости и ретракции. Третий этап состоял в пропитывании клетками гноя. Таким образом, возраст тромба можно было легко определить, однако надо было иметь в виду, что развитие тромба зависит от степени обструкции сосуда и количества полиморфно-ядерных лейкоцитов крови.

После того как тромб пенетрирует стенку сосуда, он становится «организованным». Старая часть тромба начинает размягчаться, а в центральной начинают образовываться каналы.

Триада Вирхова часто упоминается в современной литературе. Триаду составляют поврежденный кровеносный сосуд, замедление тока крови и нарушение свертываемости. Как таковую триаду Вирхов не выдвигал, он просто обсуждал в деталях каждый из ее компонентов. По Вирхову, артериальный тромбоз подразделяется на три различных этапа: экстенсивная обструкция артерии или артерий, локальная обструкция и ограниченный стенкой сосуда тромбоз. Третий тип обычно сопутствует атеросклеротическому поражению артерии, имеет место в области аневризм или артерий, проходящих через абсцесс. В свою очередь, тромбы на клапанах сердца являются следствием эндокардита. Если в зоне тромбоза отсутствовало поражение артерии, Вирхов показал, что причиной явилась повышенная свертываемость либо тромб является эмболом. При этом периферические тромбы являются более молодыми, и симптомы, связанные с ними, обычно развиваются внезапно. В одном случае, например, Вирхов выделил тромбы на трех клапанах сердца и эмболы в легочной, верхней мезентериальной и правой подколенной артериях.

Также Вирхова волновал и вопрос о связи онкологических заболеваний и тромбоза. Раковая опухоль часто поражает сосудистую стенку, однако тромбы обычно бывают достаточно удалены от места расположения опухоли.

Систематизируя тромботические состояния, Вирхов подразделил их на семь групп.



1. *«Марантические» тромбозы* — тромбозы, связанные с хирургическими заболеваниями, такими как рак, туберкулез, послеоперационное состояние. Такие тромбы обычно располагаются в области верхних конечностей таза или синусов мозга. Хронический воспалительный процесс в сердце обычно сопровождается тромбообразованием на клапанах и в толще трабекул.
2. *Компрессионные тромбы* в артериях и венах являются следствием замедления тока крови или обструкции в результате прорастания опухоли, наличия абсцесса, лигатуры или перелома со смещением.
3. *Дилатационные тромбозы* возникают в месте аневризм, телеангиэктазий.
4. *Травматические тромбозы* бывают также двух типов — возникающие после венесекцией, в связи с «наружным тромбом», сдавливающим вену, и после ампутации, когда лигированная артерия подвергается процессам ретракции и контракции с образованием статического тромба (в случае перевязки вены протяженность тромба достигает следующего клапана).
5. *Тромбозы новорожденных*. В случае инфицирования возможно возникновение тромбоза почечных сосудов. Тромбы также могут формироваться и превращаться в эмболы в области овального отверстия.
6. *Тромбозы в послеродовом периоде*. В норме формирование тромбов в матке необходимо для предотвращения кровотечения. Патологические тромбы представлены двумя типами: одни представляют собой маточные тромбы значительных размеров. Другие располагаются вне матки, чаще в области верхних конечностей. Вирхов объясняет возникновение тромбов наличием препятствия оттоку венозной крови от нижних конечностей, представляющего собой беременную матку.
7. *Тромбозы при флебитах*. Вирхов полагал, что сосуды способны абсорбировать различные вещества и каким-то образом запускать свертывание.

В 1740 г. Maugiseau выдвинул предположение, что отек может быть связан с рефлюксом лохий в вены ног. Puzo в 1759 г. указывал на возможность накопления молока в ногах, особенно у не кормящих женщин. Впервые отек нижних конечностей после родов описал в 1784 г. в своей публикации С. White, где он

указывал, что открыл это явление Voerhaave в 1770 г. Молочную теорию опровергнул Denman (1782), указывая на подобные симптомы и у кормящих женщин. Hunter (1828) полагал, что ноги являются депо молока.

С. White заметил, что отек ног у женщин возникает между 1-м днем и 5-й неделей послеродового периода, обычно он приходится на 12–15-й день после родов и не связан с ревматизмом, флегмоной и анасаркой, а также лохиями и молоком.

По теории С. White, припухлость ног была связана с повреждением лимфатических сосудов в том месте, где голова ребенка прижимала их к костям таза. После родов происходило накопление лимфы. Для этого состояния он предложил термин — «phlegnasia alba dolens puerpararum». Одна из его пациенток скончалась от внезапного приступа астмы. Неизвестно, был ли это тромбоз или эмболия.

Вирхов свел свою концепцию об эмболии тромба к функциональным и анатомическим нарушениям. Функциональные нарушения включали внезапную смерть, апоплексию, острый психоз, ангину (коронарных сосудов), диспноэ и острую параплегию. Среди анатомических расстройств он выделял некроз, размягчение, воспаление, геморрагию, гангрену и абсцедирование.

Несмотря на этиологическую связь гиперфибриногенемии и тромбоза, не у всех больных с тромбозом уровень фибриногена в крови был повышен. Вирхов описал молодую женщину с обострением ревматизма, перитонитом, перикардитом и низким содержанием фибрина в крови. На аутопсии у нее был выявлен тромбоз вен голени и эмболия легочной артерии.

Вирхов не раз отмечал, что при тяжелых инфекционных заболеваниях свертывание крови заметно ухудшается, тромбы формируются медленно. Polli (1844) полагал, что такие тромбы характеризуются «пониженной пластичностью». Вирхов называл такие сгустки «парафибрином».

Не все исследователи были согласны с работами Вирхова. Zahn (1872, 1875) не соглашался с делением Вирховым тромбов на красные, белые и смешанные. Вирхов считал, что красные тромбы сравнимы с *in vitro* тромбами, а белые тромбы в своей основе имеют такую же структуру, но их насыщенность эритроцитами зависит от скорости тока крови. Zahn, в свою очередь, полагал, что образование белых тромбов обусловлено в большей мере лейкоцитами, чем процессом свертывания крови. Pitters поддержал идею Zahn, поскольку не обнаружил фибрина в белых сгустках (1876).

Споры вокруг триады Вирхова велись как до, так и после ее опубликования.

1. *Стаз в области венозных клапанов* считался ведущей причиной тромбозов среди таких исследователей, как Aschoff (1892), Cruveilhier (1852), Laennec (1823), Eberth и Schimmelbusch (1852) и др. Hayem сомневался, что стаз является единственной причиной.

2. *Нарушение свертывающей способности крови.* Вепеке (1890) считал, что к тромбозу приводит «некроз крови». Rokitansky уделял больше внимания повышенному содержанию фибрина в крови. Glenard, в свою очередь, отстаивал теорию воздействия воздуха или кислорода, с которой спорили многие исследователи. Richardson выявил, что соединения аммония в крови препятствуют свертыванию. Согласно этой теории Humphry проводил терапию аммонийными соединениями у больных с тромбозами. Lister, однако, эту теорию и принципы терапии категорически не поддерживал. A. Wright и Кнапп (1903) выявили повышенное содержание кальция в крови больных тифом с тромботическими осложнениями. Им они рекомендовали использовать цитрат натрия. Такая терапия была эффективна и приводила к удлинению времени свертывания. В дальнейшем исследователи выдвинули предположение, что таким больным не рекомендован прием молока, так как оно богато кальцием.

В 1889 г. Hayem описал эксперимент, который позже был (в 1953–1955 гг.) описан и изучен Весслером. Hayem вводил сыворотку одной собаки в лигированную в двух местах яремную вену другой собаки сразу же или спустя 4 ч после лигирования. В обоих случаях между лигатурами сразу же формировались тромбы.

3. *Повреждение сосудистой стенки* — флебиты. По мнению Хантера, флебиты являлись основной причиной тромбозов. Hodson и Paget, а также представители французской школы (Corni, Ranvier, Widal, Vaque и др.) полностью подтверждали эту теорию. Ribert (1916) считал, что без повреждения сосуда нет тромба. Однако возникало немало сомнений. Bichat (1825) описал тромбы в области аневризмы невоспалительного происхождения. Вирхов также сомневался, что флебит всегда предшествует тромбозу. И в наши дни термин «тромбозы глубоких вен» давно сменил термин «тромбофлебит». По мнению Lee (1866), тромбы могут формироваться как в пораженных, так и в здоровых венах; проникая через сосудистую стенку они способны вызвать развитие воспалительного процесса. На его взгляд, невозможно отличить первичный флебит от вторичного. Микроскопическая картина вторично-

го флебита описана Koester (1875). Он также полагал, что тромбы в венах могут возникать и при отсутствии флебита. Humphry пошел дальше, чем Lee. Он утверждал, что в большинстве случаев флебиты вторичны по отношению к тромбозу. Cruveilhier предполагал наличие анатомических различий между первичным и вторичным флебитом. Если флебит предшествовал тромбозу, тромб адгезировался на стенке сосуда, однако тромбы, приводящие к стазу, не были адгезированы. Zurhelle (1910) указывал на то, что тромбоз является довольно частым явлением при генерализованных инфекционных состояниях, однако он не присутствует при них постоянно. При этом тромбы могут находиться в непосредственной близости от пораженного участка или быть удаленными. Аналогичные дискуссии велись и по поводу артериитов.

Мысль о том, что кровь сворачивается внутри сосудистого русла в связи с ее температурой, движением и отсутствием контакта с воздухом, устарела. Все больше и больше исследователей убеждалось в том, что к тромбозу ведут другие механизмы, а отсутствие патологического свертывания возникает, например, в связи с тем, что сосудистая стенка «отторгает» фибрин в норме и притягивает при патологии сосуда (Beale). Ряд исследователей считали, что при повреждении сосуда выделяет предрасполагающие к тромбообразованию факторы (Хантер, Andrai, Cruveilhier). С другой стороны, Dietrich (1921) предполагал, что интактная интима выделяет антитромбин. О наличии антитромбина утверждал также Baumgarten (1925) и другие исследователи (Gutschy, Nolf, Doyon).

*Четвертый компонент.* Aschoff (1924) добавил еще и четвертый компонент в триаду Вирхова. Он утверждал, что изменения в агглютинирующей способности клеток крови предшествуют и сопровождают формирование тромба. Кроме того, он считал, что укорочение времени свертывания крови не является обязательным условием возникновения тромбоза.

Наличие различных по цвету тромбов долгое время оставалось загадкой. Белые тромбы чаще располагаются в артериях. Под белыми тромбами понимали два абсолютных разных понятия. С одной стороны, белый тромб это внутрисосудистый тромб, образовавшийся после оседания эритроцитов. С другой стороны, белый тромб состоит из мелких нерегулярных глыбок, собранных преимущественно тромбоцитами, они возникают в основном у определенной группы больных с антителами к гепарину при его введении.

Структура классического белого тромба была подробно описана Welsh (1887). Вирхов (1856) выдвигал

предположение, что белые тромбы — это не что иное, как красные тромбы, но содержащие обесцвеченные эритроциты. Большинство исследователей полагало, однако, что белые тромбы это отдельные структуры.

Zahn (1881), проводя эксперименты с повреждением стенок кровеносных сосудов, получал на стенках сосудов тромбы из белых кровяных клеток, окруженные гранулами фибрина. В дальнейшем он пришел к выводу, что окружающая субстанция представляла собой не фибрин, а вещества, выделяемые белыми клетками крови. По его мнению, белые тромбы представляли собой агрегаты из лейкоцитов, а красные тромбы — агрегаты из эритроцитов.

Pitres (1876) соглашается с положением о том, что белые тромбы состоят из белых клеток крови, однако, по его мнению, окружающей тромб субстанцией все-таки был фибрин. Такого же мнения придерживались Weigert и Cornheim.

Lower (1897) пришел к выводу, что первым этапом свертывания крови является агрегация белых клеток крови. Baumgarten (1925) полагал, что ими могут быть как лейкоциты, так и тромбоциты.

Школой Александра Шмидта было доказано, что лейкоциты содержат субстанции, предрасполагающие к тромбообразованию. Следствием этого явилось убеждение Шмидта о том, что в создании белого тромба участвуют именно лейкоциты. Kohler (1877), ученик Шмидта, вызывал развитие тромбоза путем внутривенного введения свежей крови, не содержащей фибрина. Он связывал свертывание с ферментом фибрина (тромбином) в сыворотке крови, а также с фибринопластическими субстанциями, выделяемыми белыми клетками крови.

Противопоставление белых клеток крови тромбоцитам исчезло только после публикации работы Bizzozero. Giulio Bizzozero (1846–1901) работал с Вирховым в Берлине. В 1873 г. он стал профессором патологии в Turin, а позднее и профессором гистологии. Его научные исследования касались прежде всего кровеносной системы, костной системы и также патологии лимфатических узлов. В 1882 г. Bizzozero дает название тромбоцитам и описывает их вклад в процесс свертывания крови и развитие тромбозов *in vivo*. Начиная с 1867 г. и до самой смерти, Bizzozero посвятил свою жизнь изучению тромбоцитов и их роли в развитии тромбоза. Он также идентифицировал в 1869 г. гигантские клетки в костном мозге, однако не мог себе и представить, что именно они являются источниками эритроцитов.

Bizzozero обобщил все сообщения, касающиеся возникновения белых тромбов. Он изучал мезенте-

риальные сосуды в микроскопе у живых кроликов и свиней. При этом он не видел непосредственно клетки крови, но при компрессии артериол его внимание было обращено на эритроциты, лейкоциты и элементы «другого рода». Эти элементы представляли собой мелкие клетки, плоские, имеющие форму диска. При извлечении крови из кровеносного сосуда эти клетки быстро формировали группы из трех-четырех клеток. Клетки начинали «сжиматься» и образовывать выросты на своей поверхности. Небольшие агрегаты клеток начинали обволакиваться нитями фибрина с формированием тромбоцитарного тромба.

Многочисленные наблюдения привели к выводу о том, что тромбоциты являются независимыми клетками. Они не содержат ядер, но богаты различными гранулами. Во время агрегации гранулы концентрируются определенным образом, приводя к изменению светопроводимости тромбоцитов. Образованные выросты способствуют адгезии тромбоцитов друг на друге и на инородных поверхностях.

Bizzozero пришел к выводу, что тромбоциты состоят из трех основных компонентов: гранулярной части, прозрачного компонента и невидимой части, запускающей свертывание.

Роль тромбоцитов в коагуляции также объясняла причину отсутствия свертывания крови в сосудах и быстрое ее свертывание в пробирке. Bizzozero брал пробы крови у умершего животного до того момента, пока кровь не стала сворачиваться внутри организма животного. Посмертное тромбообразование происходит благодаря агглютинации тромбоцитов. Этот же процесс происходил и при перевязке сосуда у живого животного. С началом формирования тромба и изменений тромбоцитов все остальные клетки, в частности эритроциты и лейкоциты, остаются морфологически неактивными.

Bizzozero изучал тромбоциты как в организме, так и *in vitro*. Он также мог вызвать развитие белых тромбов. По его мнению, свертывание крови невозможно без участия тромбоцитов. Однако для него оставалось загадкой, для чего концентрация тромбоцитов в крови столь высока, если единственной их функцией является предотвращение потери крови. Одной из его версий было наличие каких-либо жизненно важных функций тромбоцитов в отношении кровеносной системы.

George Hayem (1841–1935) родился 24 ноября 1841 г. в Париже. В медицинский институт он поступил в 1861 г. и вскоре его с успехом закончил. В 1876 г. Hayem описал молодого человека, умершего после

15 лет продолжительных периодически возникающих кровотечений. Выделив на аутопсии большое количество тромбов в мелких сосудах, он диагностировал геморрагическую пурпуру.

Двумя годами позже, в 1878 г., Науем выдвинул мысль о том, что в крови находятся элементы намного меньшего размера, чем эритроциты и красные клетки крови. Он назвал их «гематобластами», так как полагал, что они не что иное, как предшественники эритроцитов. Он обнаружил, что гематобласты достаточно быстро меняют свою форму и способны адгезироваться на стекле и друг с другом, образуя глыбки. Он также нашел вещества, способные препятствовать образованию таких глыбок, тем самым получив возможность подсчитать количество гематобластов. Одним из лучших средств оказалась осмиевая кислота. По подсчетам Науем количество гематобластов составило 225 тыс./мм<sup>3</sup>.

Науем, наряду с Bizzozero, Eberth и Schimmelbusch, был одним из пионеров, идентифицировавших тромбоциты и изучавших их функции, включая образование гемостатической «пробки».

Важным этапом в понимании патофизиологии тромбообразования стала концепция Joseph Carl Eberth и его ученика Curt Schimmelbusch, которая была изложена в классической монографии (1888) «Die Thrombose». В основу этой концепции были положены предыдущие представления о факторах тромбообразования Хантера, Вирхова и Цана. Эберт и Шиммельбуш, признавая роль лейкоцитов в тромбообразовании, отводили важную роль тромбоцитам и, в частности, их морфологическим изменениям, характерным для этих «функциональных» клеток. Они подтвердили в своих исследованиях, что тромбоциты присутствуют в циркулирующей крови и отвечают за свертывание *in vitro*, а также за образование как красного, так и белого тромбов *in vivo*: тромбоциты, независимо от эритроцитов и лейкоцитов, являются составляющими тромбов.

Они изучили феномен адгезии и агрегации тромбоцитов в эксперименте и пришли к выводу, что тромбоциты претерпевают морфологические изменения с образованием «псевдоподий», благодаря чему возможна «конглоутация» — агрегация тромбоцитарных масс.

Несмотря на это, Эберт и Шиммельбуш достаточно скептически относились к предположению Науем и Bizzozero, согласно которому образование любого сгустка инициируют тромбоциты. Подобно Вирхову, Эберт и Шиммельбуш считали, что тромбогенез

обусловлен замедлением тока крови, повреждением сосудистой стенки и нарушениями крови (дискразия).

Они же ввели термин «гиалиновый» тромб для обозначения старых тромбов, содержащих фибрин. Карл Рокитанский (1852) описал дальнейшую эволюцию тромба (лизис, реканализация).

В контексте истории развития учения о тромбозе нельзя обойти имя Армана Труссо (1801–1867). Арман Труссо родился 14 октября 1801 г. в городе Туре, во Франции, где учился медицине и был лучшим учеником в Бретони. С 1839 г. преподавал терапию на медицинском факультете Парижского университета. С 1852 г. возглавлял клинику в Отель-Дьё. За время своей деятельности приобрел репутацию выдающегося клинициста и преподавателя. Наряду с множеством открытых им симптомов, в клинической гемостазиологии его имя связывают с «феноменом Труссо» — тромбофлебитами («phlegmasia alba dolens») в связи со злокачественными новообразованиями: Труссо связывал этот симптом в основном с раком желудка или висцеральной карциномой. По иронии судьбы, обнаружив у себя тромбофлебит левой ноги в 1867 г., он предопределил прогноз своего заболевания.

Впервые существование генетических факторов риска развития тромбоза было доказано в 1965 г., когда Egeberg указал на снижение уровня антитромбина III у членов норвежской семьи, у которых в молодом возрасте возникали тромбозы. Однако дефицит антитромбина III лишь менее чем в 1% случаев выявляется у пациентов с первым эпизодом тромбоза и, следовательно, далеко не всегда может объяснить причину тромбоза.

Дальнейший прогресс в понимании проблемы был достигнут в 1980-х годах, когда John Griffin и Charles Esmon доказали, что дефицит протеинов C и S является наследственным фактором риска тромбоэмболий. Тем не менее в большинстве случаев причина тромбозов, особенно так называемых идиопатических, возникающих без видимых факторов риска, оставалась неизвестной. В 1993 г. Bjorn Dahlback заметил связь между резистентностью к антикоагулянтному эффекту протеина C и развитием венозных тромбозов. Через год Rogier Bertina показал, что резистентность к активированному протеину C (APC) связана с миссенс-мутацией фактора V, что приводит к нарушению инактивации этого фактора свертывания под действием APC. Мутация по месту открытия была названа FV Leiden. Она обнаруживается приблизительно у 20% пациентов с тромбозами и у 3% лиц в общей популяции. В 1996 г. R. Bertina и соавт. снова

сделали важное открытие — они обнаружили мутацию протромбина, которая, сочетаясь с FV Leiden, значительно увеличивает риск тромбозов. В совокупности эти мутации встречаются в 60–70% случаев у молодых пациентов с рецидивирующими тромбозами. В дальнейшем последовали открытия целого ряда других генетических форм тромбофилии: мутации ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), тканевого активатора плазминогена, фибриногена и др. Важнейший вклад в понимание патогенеза тромбозов в дальнейшем был сделан Hughes, который в 1987 г. ввел понятие «антифосфолипидного синдро-

ма», и Ronald Asherson, который в 2002 г. описал катастрофический антифосфолипидный синдром.

В заключение хотелось бы отметить, что буквально шквал открытий в области клинической и лабораторной гемостазиологии в конце XX в. и начале XXI в. произошел не только благодаря технологическому прогрессу и достижениям молекулярной биологии, биохимии, биофизики. Фундамент тех знаний, которые накоплены в мире к сегодняшнему дню, был заложен выдающимися учеными предыдущих столетий, имена которых запечатлены в названиях многих симптомов, синдромов и болезней.

### 2.1. Введение

Одной из уникальных и высокоотрегулированных биологических систем является система гемостаза человека, которая позволяет крови оставаться в жидком состоянии в физиологических условиях и моментально реагирует на повреждение сосудистой стенки образованием сгустка. Тромбоз возникает лишь в случае постоянного присутствия тромбогенного стимула и связанного с ним истощения запасов естественных антикоагулянтов.

Неповрежденный сосудистый эндотелий сохраняет жидкое состояние крови путем ингибирования, коагуляции и агрегации тромбоцитов, способствуя одновременно фибринолизу. Кроме того, сосудистый эндотелий является разделительной поверхностью между клетками крови и плазменными факторами, с одной стороны, и высокореактивными элементами более глубоких слоев сосудистой стенки, с другой.

Исследования системы гемостаза позволили выявить существование различных звеньев системы гемостаза и некоторые закономерности их функционирования.

Под системой гемостаза на сегодняшний день понимают многокомпонентный комплекс, являющийся важнейшей частью гомеостаза и представленный сложным взаимодействием прокоагулянтного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев, а также ингибиторами свертывания крови и фибринолиза. Эта сложная биологическая система обеспечивает, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой — предупреждение и остановку кровотечений.

Традиционно в системе гемостаза выделяли:

- 1) прокоагулянтное звено, включающее внутренний и внешний пути свертывания крови, естественные ингибиторы свертывания крови;
- 2) тромбоцитарно-сосудистое звено, представленное тромбоцитами, эндотелием, а также их взаимодействием, включая гемодинамические эффекты;
- 3) фибринолитическое звено и ингибиторы фибринолиза.

Однако в последние десятилетия знания о тонких механизмах поддержания гемостатического баланса были существенно обогащены благодаря успехам биохимии, биофизики, молекулярной генетики и возможности создания экспериментальных моделей с использованием математического моделирования.

Математические модели разрабатываются для воссоздания и описания прокоагулянтных реакций коагуляционной системы. Эти модели базируются на термодинамических, стехиометрических и каталитических параметрах прокоагулянтных-антикоагулянтных реакций, полученных в результате экспериментальных измерений. Математические модели удобны для описания количественного и качественного выражения реакций генерации тромбина. Эти модели используются для решения таких вопросов, как роль FV/FVa, FVIII, FIX, FXI в этих реакциях, а также для определения количества FVIIa, необходимого для эффективной компенсации дефицитов FVIII или FIX. Компьютерные модели подтвердили, что FVIIa будет эффективен в преодолении дефицита FVIII или FIX

в концентрациях 5–10 нмоль. Таким образом, математическое моделирование позволило найти новый подход в терапии гемофилии А и при наличии ингибиторов факторов коагуляции эмпирическим применением рекомбинантного FVIIa.

В 1835 г. шотландский физиолог Буханап сравнил процесс свертывания крови со скисанием молока. Это было первое предположение, что процесс свертывания крови является энзиматическим процессом.

Последующие исследования, включая выделение протеинов в чистом виде, подтвердили гипотезу Буханапа. За исключением FXIII, каждый из факторов является сывороточной (сериновой) протеиназой. Это большая группа, включающая в себя трипсин, химо-трипсин, плазмин. Эти протеиназы действуют путем отщепления (кливажа) пептидной цепочки от специфического белка-субстрата. Обычно это сопровождается высвобождением короткой пептидной цепочки.

Биохимическая эра исследования коагуляции крови началась лишь в конце XIX в. Первыми работами были труды А.С. Шмидта и Р. Моравитца, которые выдвинули гипотезу о том, что фундаментальными реакциями свертывания крови являются превращение протромбина в тромбин через тромбопластин и конверсия фибриногена в фибрин через тромбин. В первой половине XX в. исследования коагуляции крови, которые принципиально фокусировались на прокагулянтных компонентах, расширились за счет успехов в области патологии человека и лабораторных исследований. Этому способствовало два фактора: а) кровь легко получить; б) мать обычно всегда замечает длительное кровотечение у ребенка. Последовательно были изучены геморрагические заболевания: гемофилия А (дефицит FVIII), гемофилия В (дефицит FIX), болезнь Кристмаса (дефицит FX), дефицит SPCA (дефицит ускорителя конверсии сывороточного протеина — FVII), гемофилия С (дефицит FXI) и парагемофилия (дефицит FV, проакцелерина). Р. Оурен, открывший парагемофилию, назвал компонент, необходимый таким пациентам, фактором V, так как это был 5-й компонент (в дополнение к протромбину,  $Ca^{2+}$ , тромбопластину и фибриногену), необходимый для образования тромба. Таким образом, он предвосхитил дальнейшее обозначение факторов римской нумерацией. Работы Смита и Айове, Арланда по клинической патологии и Квика привели к разработке количественной, лабораторной оценки свертывания крови. Четко был определен тот факт, что кровь свертывается спонтанно даже при получении ее из сосуда со всеми предосторожностями. Исследования этого

«внутреннего пути» свертывания привели к открытию частично тромбопластинового времени Лэнгделлом. Этот анализ, применяемый как лабораторный диагностический тест, привел к идентификации дефицита FXII (Хагемана), а также прекалликреина, высокомолекулярного кининогена, потенциально способствующих внутреннему пути свертывания. Однако дефицит их активности не приводил к кровотечению. FXII (транслутаминаза плазмы) был открыт как предшественник агента, который продуцирует нерастворимый фибриновый тромб. В этих ранних исследованиях был открыт ряд антитромбиновых агентов, включая антитромбин I (фибрин) и антитромбин III. Ингибитор системы тканевого фактора, открытый относительно недавно и имеющий огромное значение, первоначально был идентифицирован в анализах свертывания *in vitro*. Новые возможности обеспечило открытие  $\gamma$ -карбоксилирования, что привело, в свою очередь, к открытию протеинов C, S и Z. Исследование функций протеина С привело к открытию тромбомодулина и антикоагулянтной роли тромбина в системе активирования протеина С, важной отрицательной обратной связи, динамической регуляции процессов. Однако до сих пор не выяснены функции протеина Z.

В 1964 г. процесс свертывания крови был представлен McFarlane, Davie и Ratnoff в виде гипотезы о каскаде последовательных протеолитических реакций, приводящих к образованию фибрина. Эта гипотеза являлась основополагающей на протяжении 36 лет. Сначала был описан один каскад реакций, впоследствии он был расширен до двух путей — внутреннего и внешнего с двумя источниками тромбопластина, ведущими к образованию тромбина. В системе свертывания активированный субстрат действует как фермент или кофактор, который приводит к активации другого субстрата. Конечным продуктом этих реакций является фибриновый сгусток. Тромбин переводит фибриноген в фибрин. Таким образом, согласно гипотезе McFarlane, Davie и Ratnoff, коагуляционный процесс представлен серией схожих реакций, где неактивный предшественник-протеин (зимоген) превращается в «активированный» энзим, который, в свою очередь, способствует превращению следующего протеина в энзим и т.д. Превращение зимогенов (проэнзимов) в энзимы (сериновые протеиназы) происходит в результате отщепления (кливажа) пептидной цепочки и образования энзима с активным участком. Коагуляционные энзимы являются сериновыми (сывороточными) протеиназами, гомологичными по своей структуре и основным механизмам

действия пищеварительным энзимам трипсину и хитотрипсину. Вместе с тем коагуляционные энзимы по сравнению со своими «родственниками» приобрели целый ряд дополнительных структурных доменов, ответственных за специфические функциональные свойства. Согласно номенклатуре активированные формы обозначаются добавлением буквы «а» к наименованию коагуляционного протеина. Например, фактор Ха является активной формой зимогена фактора X.

На основании функциональных и структурных характеристик факторы свертывания могут быть сгруппированы следующим образом.

1. Сывороточные протеиназы — энзимы:
  - а) витамин К-зависимые: II, VII, IX, X;
  - б) система контакта: XI, XII, прекалликреин.
2. Трансамидазы: XIII.
3. Кофакторы:
  - а) плазмы — V, VIII, высокомолекулярный кининоген, фибриноген;
  - б) тканей — тканевый фактор.

Ферменты контактной системы — это молекулы среднего размера (80–160 кДа), в форме проферментов они синтезируются в печени. Витамин К не нужен для их синтеза, поэтому эти факторы не выделяются адсорбцией хлоридом бария.

Факторы II, VII, IX и X — проферменты с меньшим весом (45–60 кДа), также синтезируются в печени. Витамин К необходим для трансформации остатков глутаминовой кислоты в остатки  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты после завершения синтеза предшественника белка. На окончании каждого ВКЗ белка имеется 10–12 декарбоксилированных аминокислот. Эти аминокислоты связывают Ca и белок с фосфолипидами.

При отсутствии этих аминокислот (дефицит витамина К, прием антикоагулянтов) эти ферменты не могут связываться с фосфолипидной поверхностью и участвовать в процессе свертывания.

Фактор XIII — трансамидаза, которая катализирует образование ионовалентных связей между мономерами фибрина. Эти связи усиливают фибриновый сгусток и делают его более устойчивым к действию плазмينا.

Этот фактор также синтезируется в виде проэнзима в печени, это крупный белок ( $M_r = 32$  кДа), для его синтеза витамин К не нужен.

Кофакторы не являются ферментами, но являются белками, ускоряющими взаимодействие между активными ферментами и их субстратами. Кофакторы (за

исключением фибриногена) прикрепляются к фосфолипидной поверхности и образуют часть рецепторной единицы для активного фермента и его субстрата. В присутствии кофактора скорость реакции значительно возрастает (в 1–10 тыс. раз). Плазменные кофакторы — крупные белки ( $M_r > 200$  кДа) — FV и FVIII активируются тромбином и также синтезируются в печени.

Одной из основных особенностей коагуляционной системы является необходимость наличия наряду с коагуляционными протеинами мембранных поверхностей и ионов металлов. Большинство реакций коагуляции происходит в результате образования макромолекулярных комплексов, состоящих из энзимов, субстратов и кофакторных протеинов на анионной фосфолипидной поверхности. Хотя природа этих прокоагулянтных поверхностей еще не совсем ясна, присутствие отрицательно заряженных фосфолипидов, в первую очередь фосфатидилсерина, является необходимым для осуществления реакций коагуляции; хотя мембранные рецепторы также, вероятно, играют при этом важную роль.

Прокоагулянтные поверхности, которые в нормальных условиях сосредоточены на внутренней поверхности плазматической мембраны тромбоцитов и других клеток, экспонируются на поверхности клеток при их стимуляции агонистами и другими субстанциями.

Как уже указывалось, для образования макромолекулярных комплексов на поверхностях также необходимы бивалентные катионы, которые связывают специфические участки коагуляционных протеинов, ответственных в одних случаях за связывание с анионными фосфолипидными мембранами, а в других — за стабилизацию протеина. Хотя в основном таким ионом является  $Ca^{2+}$ , другие бивалентные ионы, такие как  $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , также могут быть вовлечены в реакции коагуляции.

Второй важной особенностью коагуляционной системы является высокая быстрота ответа и, соответственно, скорость реакции: продуктами каждой реакции являются ферменты, которые, в свою очередь, катализируют следующие реакции каскада. Кроме того, широко распространенный механизм положительной обратной связи способствует ускорению реакций начальных этапов свертывания. Например, фактор Ха и тромбин значительно повышают активность факторов V и VIII, двух важнейших белковокофакторов. Более того, тромбин, являясь клеточным агонистом, стимулирует тромбоциты и эндотелиаль-



ные клетки, что ведет к экспозиции отрицательно заряженных фосфолипидных поверхностей, которые поддерживают реакции свертывания. Тем самым постоянно поддерживается базальный уровень циркулирующих коагуляционных энзимов, что обеспечивает постоянную готовность системы к внезапному стремительному старту «в экстремальной ситуации». Таким образом, все эти механизмы обуславливают чрезвычайную быстроту и «взрывную» природу коагуляционного ответа.

Третьей важной особенностью свертывающей системы является ограниченность ответа в отношении его локальности и продолжительности. Так, образование сгустка ограничено участком повреждения и не распространяется дальше, чем это необходимо для стабилизации и репарации повреждения в циркуляторной системе.

Коагуляционный ответ ограничен также и по времени: насколько быстро он включается и быстро происходят реакции, настолько быстро достигается конечная цель — процесс репарации, после чего уровень циркулирующих энзимов и скорость реакций возвращаются к базальным.

Четвертой важной особенностью системы коагуляции является ее интегрированность с другими защитными системами крови. Начальная адгезия тромбоцитов в участке повреждения и их агрегация с образованием тромбоцитарной пробки образуют первую линию защиты против кровотечения. Тем не менее этот первичный ответ является недостаточным, так как если тромбоцитарный сгусток не укрепляется фибриновым, то он довольно легко может оторваться под действием тока крови, и кровотечение может возобновиться.

Система коагуляции тесно связана и с воспалительным ответом. Так, сепсис и реакции отторжения трансплантата характеризуются активацией коагуляции и повышенным образованием фибрина. Кроме того, для системы коагуляции и воспалительного процесса существуют общие стимулирующие сигналы. Два из основных цитокиновых медиаторов воспаления — интерлейкин- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) — обладают прокоагулянтным эффектом *in vivo*, вызывают экспрессию тканевого фактора и снижают уровень антикоагулянта тромбомодулина на поверхности клеток *in vitro*. С другой стороны, APC — естественный антикоагулянт, активируемый тромбином, — является важным модулятором снижения коагулянтного ответа и, кроме того, обладает противовоспалительными свойствами.

Активация контактной фазы коагуляции также активирует систему комплемента, противостоящую интервенции чужеродных организмов.

Таким образом, система коагуляции, воспалительный процесс и система комплемента взаимодействуют и интегрируются в противостоянии инфекции и обеспечении стабильности гемостаза.

Учитывая вышеизложенное, систему коагуляции можно определить как комплекс порогово-зависимых, высокоотрегулированных физических, клеточных и биохимических процессов, обеспечивающих гемостаз.

Субпроцессы коагуляционного каскада (фаза инициации, расширения (распространения), терминальная, элиминации (выключения), репарации) иллюстрируют сложную «хореографию», вовлеченную в поддержание (сохранение) целостности сосудистой стенки (см. ниже).

Изучение механизмов свертывания крови и патогенеза тромбообразования стало базисом для разработки противотромботических препаратов. При этом следует отметить, что чем более тонкие механизмы функционирования системы гемостаза становятся известны, тем успешнее продвигается создание новых, более эффективных противотромботических препаратов. Конечно, идеальным было бы создание препаратов, которые бы ингибировали только нарушенный гемостаз и не влияли бы на нормальный. Такие препараты должны обладать хорошим клиническим эффектом без больших местных побочных эффектов, в частности кровотечений. И хотя идеальный препарат еще не создан, уже созданы новые противотромботические препараты, намного превосходящие прежние.

В основном противотромботические препараты классифицируются в зависимости от механизма действия. Антитромбоцитарные препараты подавляют функцию тромбоцитов, тогда как антикоагулянты способствуют либо уменьшению образования тромбина, либо ингибируют эффекты тромбина после его формирования. Таковы в общих чертах основные механизмы действия противотромботических препаратов.

## 2.2. Коагуляционный каскад

**Инициация.** Инициация прокоагулянтного ответа развивается при нарушении взаимоотношений между сосудистым эндотелием и циркулирующими клетками крови и нормальной антитромбогенной природы сосудистой системы в результате механического повреждения, воздействия воспалительных стимулов и пр.

При повреждении сосудистой стенки происходит экспозиция субэндотелиальных тканевых элементов, где начинают аккумулироваться клетки периферической крови и в первую очередь тромбоциты. В результате процессов экспозиции и аккумуляции появляются рецепторы и мембранные поверхности, которые обеспечивают связывание циркулирующих прокоагулянтных протеинов. Таким образом, фаза инициации обеспечивает основу, своеобразную «матрицу» для последующих этапов коагуляции.

**Фаза расширения** коагуляции складывается из активности прокоагулянтных энзиматических комплексов, сосредоточенных на участках, составленных субэндотелиальным матриксом и клетками периферической крови. Этот ассоциированный на поверхности мультикомпонентный комплекс представлен сериновыми протеиназами, неэнзиматическими кофакторами протеинов,  $Ca^{2+}$  и компонентами клеточных мембран.

Различают два самостоятельных пути свертывания крови, которые соответственно происходят из внутреннего или внешнего иницирующего комплексов (рис. 2.1, 2.2). На определенном этапе оба пути объединяются в общий путь, ведущий к образованию  $\alpha$ -тромбина.

*Внутренний путь* (путь контактной активации) составляют большинство протеинов плазмы, активирующихся при контакте с отрицательно заряженными поверхностями. Дефицит протеинов, связанный с инициацией внутреннего пути (прекалликреин, высокомолекулярный кининоген (ВМК) и фактор XII), не вызывает тенденцию к кровоточивости. В то же время дефицит протеинов внешнего и общего путей свертывания (протромбин и факторы V, VII, VIII, IX и X) может проявляться серьезным геморрагическим диатезом.

Физиологическая роль инициального комплекса системы контактной активации в контроле геморрагий до сих пор не ясна, хотя известно, что FXI играет важную роль в гемостатическом ответе: у индивидуумов с его дефицитом имеют место эпизоды кровотечения, связанные с хирургическим вмешательством. Возможно, роль FXI в гемостазе определяется не активацией его FXII во внутреннем пути свертывания: FXI может быть активирован  $\alpha$ -тромбином по принципу положительной обратной связи при генерации тромбина. Тем самым FXIa может играть роль в дальнейшем расширении образования тромбина.

*Внешний путь* (путь тканевого фактора) свертывания иницируется или запускается при взаимо-

действии плазменного FVII с тканевым фактором TF. Тканевый фактор является интегральным мембранным протеином, который «механически» появляется при остром повреждении сосуда. В норме TF не экспрессирован на поверхности сосудистого эндотелия; однако он представлен на поверхности экстравазкулярных клеток и при повреждении эндотелиальных клеток попадает в кровяной ток. Помимо этого TF может появляться на эндотелиальных клетках и клетках периферической крови под действием воспалительных цитокинов. В крови циркулирует незначительное количество FVIIa, который может связываться с TF после его экспрессии и иницировать процесс коагуляции. Свободный FVIIa не проявляет сколь угодно заметной энзиматической активности и не ингибируется циркулирующими ингибиторами в отсутствие комплекса TF—FVIIa. В то же время комплекс TF—FVIIa может дополнительно активировать в небольшом количестве FVII, однако наиболее вероятно промотором активации FVII является  $\alpha$ -тромбин или FX-фосфолипидный комплекс. Фактор X, связанный с фосфолипидами (без фактора Va, который является его кофактором в протромбиназном комплексе), в 24 раза сильнее активирует FVII, чем комплекс TF—FVIIa. Альфа-тромбин менее активный, но количественно превосходящий их активатор. Таким образом, усиление начальных этапов коагуляции через формирование комплексов TF—FVIIa, вероятно, в большей степени зависит от FXa и  $\alpha$ -тромбина. Протеиназы, необходимые для нормальной коагуляции крови, через внешний путь проявляют свою функцию в качестве компонентов мембранно-зависимых энзимных комплексов.

При активации коагуляционного каскада по внешнему пути TF активирует FVII, с которым он образует активный комплекс TF—FVIIa. Этот комплекс, в свою очередь, превращает в активную форму FX и FIX. Центральным звеном коагуляционного каскада является FX, на котором происходит перекрест внешнего и внутреннего пути коагуляции. Первым протеином внешнего пути свертывания является FXII, при этом происходит последовательная активация факторов IX, XI. Кофактором FIX, необходимым для активации FXa, служит FVIII. Вместе с фактором IX фактор VIII при участии ионов кальция образует теназный комплекс, который активирует фактор Xa. Факторы Xa, Va в комплексе с фосфолипидами образуют активную протромбиназу, катализирующую превращение протромбина в тромбин. Конечным звеном каскада коагуляции является образование нерастворимого

фибрина и растворимого фибриногена под действием тромбина и образование шивков в структуре фибрина под действием FXIII, который также активируется тромбином. Тромбин по механизму положительной обратной связи, в свою очередь, активирует FV и FVIII, что приводит к прогрессированию коагуляционного ответа. Кроме того, тромбин активирует инги-

битор фибринолиза (TAFI). Важнейшим ингибитором комплекса TF—FVIIa служит TFPI.

В системе гемостаза различают 3 прокоагулянтных энзимных комплекса (протромбиназа, внутренняя теназа и внешняя теназа) и один антикоагулянтный комплекс (протеин С-аза). Протромбиназа и внутренняя теназа содержат гомологи плазменных кофакторов,



Рис. 2.1. Схема коагуляционного каскада

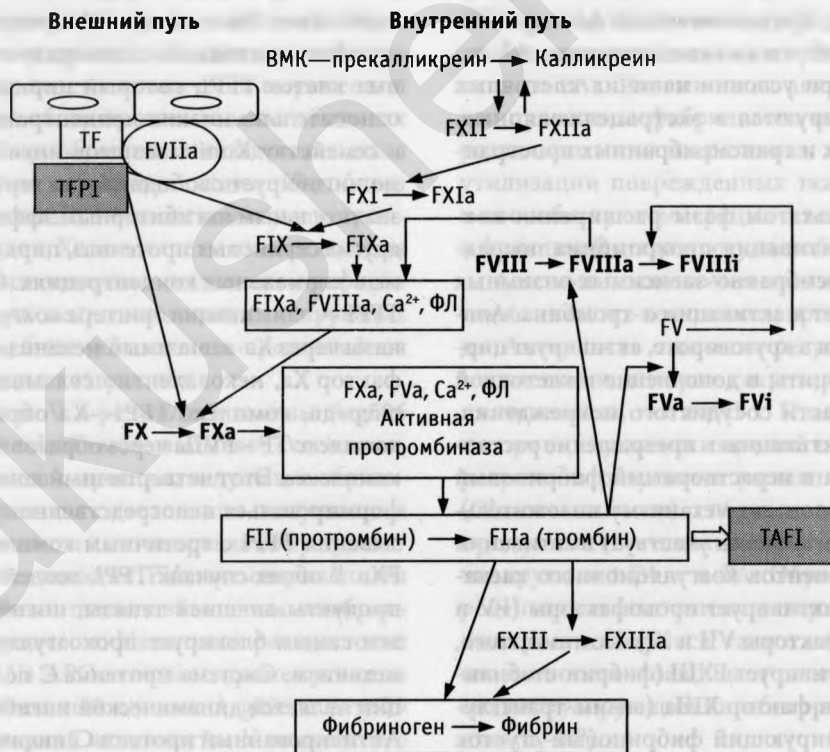


Рис. 2.2. Схема коагуляционного каскада:

ВМК — высокомолекулярный кининоген; TF — тканевый фактор; ФЛ — фосфолипиды; Vi, Viii — продукты распада активированных факторов V и VIII; TAFI — ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином; TFPI — ингибитор пути тканевого фактора

в то время как внешняя теназа и протеин С-аза содержат кофакторные протеины, имеющие клеточное и тканевое происхождение. Витамин К-зависимые зимогены (протромбин, протеин С, факторы VII, IX, X) характеризуются наличием NH<sub>2</sub>-концевого отдела молекулы Gla-домена, содержащего 10–12 карбоксиглутаматных остатков. Гамма-карбоксилирование глутаматных остатков является посттрансляционной модификацией этих протеинов под действием ВКЗ карбоксилаз. Гамма-карбоксиглутаматы или Gla-остатки играют ключевую роль в модуляции трехмерной структуры этих протеинов и в связывании сериновых протеиназ и зимогенов с мембранной поверхностью. Прокофакторы дериваты плазмы, фактор V и фактор VIII, синтезируются в виде одноцепочечных гомологичных друг другу молекул. Участки тяжелой цепи (A1- и A2-домены) и участки легкой цепи (A3-, C1- и C2-домены) кофакторных молекул связываются через Ca<sup>2+</sup>-зависимый механизм. A1- и A2-домены остаются ковалентно связанными в факторе Va. Напротив, при активации фактора VIII необходим дополнительный кливаж между A1- и A2-доменами. Хотя двухцепочечный фактор Va стабилен, трехцепочечный фактор VIIIa спонтанно дезорганизуется с освобождением A2-домена. Кофакторы при условии наличия клеточных мембран концентрируются в экстрацеллюлярных, цитоплазматических и трансмембранных пространствах.

Основным результатом фазы расширения коагуляции является активация протромбина посредством активности мембранно-зависимых энзимных комплексов, что ведет к активации α-тромбина. Альфа-тромбин, участвуя в круговороте, активирует циркулирующие тромбоциты в дополнение к клеточной аккумуляции в области сосудистого повреждения, а также выполняет активацию и превращение растворимого фибриногена в нерастворимый фибриновый матрикс. Таким образом, по механизму положительной обратной связи α-тромбин участвует в активации протеиновых компонентов коагуляционного каскада. Альфа-тромбин активирует прокофакторы (FV и FVIII) и зимогены (факторы VII и XI). Помимо этого, α-тромбин также активирует FXIII (фибрин-стабилизирующий фактор) в фактор XIIIa (энзим-транслугтаминазу), стабилизирующий фибриновый сгусток с образованием фибринового матрикса. В свою очередь, фибрин является субстратом FXIIIa, ускоряет его образование под действием α-тромбина. TAFI, известный также как карбоксипептидаза U или кар-

боксипептидаза B, в активной форме защищает фибриновый сгусток от деградации в течение фазы терминации коагуляции.

Таким образом, основным результатом фазы расширения коагуляции является образование стабильного сгустка в области повреждения и предупреждения кровопотери.

**Терминация.** Завершение (терминация) процесса образования сгустка подразумевает включение ингибиторных процессов. В фазу терминации происходит ингибция протеиназных комплексов либо путем прямой ингибции протеиназ, либо через инактивацию кофакторов протеинов. Естественная ингибиторная система представлена главным образом циркулирующим ингибитором протеиназ антитромбином III и TFPI. AT III циркулирует в плазме в относительно высоких концентрациях (2–3 ммоль/л) и ингибирует большинство энзимов прокоагулянтной системы; ему принадлежит важнейшая роль в ингибции α-тромбина и фактора Ха.

Образование комплексов между AT III и энзимами-мишенями повышается в присутствии гепарина почти в 2000 раз. *In vivo* подобную гепарину функцию выполняет биполимерный протеогликан гепарансульфат, связанный с поверхностью эндотелиальных клеток TFPI, который циркулирует в плазме в относительно низких концентрациях, принадлежит к семейству Kunitz энзимов-ингибиторов и обратимо ингибирует свободный фактор Ха, но не обладает значительным ингибиторным эффектом в отношении других сериновых протеиназ, циркулирующих в плазме в нормальных концентрациях. Основная функция TFPI — элиминация триггера коагуляции внешней теназы через Ха-зависимый механизм. TFPI ингибирует фактор Ха, нековалентно связываясь с ним. В свою очередь, комплекс TFPI—Ха обратимо ингибирует комплекс TF—FVIIa через образование четвертичного комплекса. Этот четвертичный комплекс может также формироваться непосредственно путем прямого связывания TFPI с третичным комплексом TF—FVIIa—FXa. В обоих случаях TFPI, воздействуя на энзимные продукты внешней теназы, ингибирует комплекс и тем самым блокирует прокоагулянтный триггерный механизм. Система протеина С по принципу регуляции является динамической ингибиторной системой. Активированный протеин С, являясь продуктом комплекса тромбомодулин—α-тромбин (протеин С-аза), инактивирует протромбиназу и внутреннюю теназу путем инактивации кофакторов этих комплексов — факторов Va и VIIIa. В физиологических условиях

инактивация FVIIIa может также происходить через APC-независимый механизм — через диссоциацию A2-домена. Первейшей ролью APC является инактивация FVa и ограничение протромбиназной активности. Степень экспрессии протеин C-азы и APC прямо и парадоксально связана с генерацией конечного продукта коагуляции и протромбиназной активности. Формирование комплекса между  $\alpha$ -тромбином и его антикоагулянтным кофактором (тромбомодулином) изменяет реактивность  $\alpha$ -тромбина таким образом, что последний уже не может играть прокоагулянтную роль активатора тромбоцитов и кофактора протеинов, а также участвовать в расщеплении фибриногена: комплекс тромбомодулин— $\alpha$ -тромбин в основном способствует образованию APC. Протеин S (BK3 протеин) также участвует в ингибиторном пути APC, выступая в качестве кофактора APC. Протеин S содержит Gla-домен, связанный с фосфолипидной мембраной, и расщепляется  $\alpha$ -тромбином. Хотя физиологическая важность протеина S не вызывает сомнений, окончательно его биологическая функция еще не ясна.

Хорошо известно, что дефицит протеина C или S ассоциируется с тромботической тенденцией. Недостаточность фазы терминации у пациентов с дефицитом этих протеинов ведет к клинически выраженной патологии. Дефицит обоих протеинов может быть как врожденным, так и приобретенным вследствие начала терапии непрямими антикоагулянтами. Подобным образом при дефиците AT III также имеет место тромботическая тенденция. Хотя в мире не описан ни один случай клинического синдрома, связанного с дефицитом TFPI, на многочисленных моделях, имитирующих систему гемостаза, была доказана его чрезвычайная важность в регуляции коагуляции.

Мутация фактора V в результате замены Arg506 на Gln (фактор V Leiden) также вызывает склонность к тромбозам. Точечная мутация, ведущая к образованию FV Leiden, связана с состоянием, получившим название резистентности к активированному протеину C (APC-R). Инактивация FVa активированным протеином C является последовательным мембранно-зависимым процессом. Начальное расщепление (кливаж) фактора Va APC включает промежуточные стадии: последовательный кливаж Arg306 и Arg679 не требует кофакторной активности. У пациентов с мутацией FV Leiden сохраняется кофакторная активность в отношении протромбиназной функции, однако в измененном факторе V Leiden отсутствует Arg506, который необходим для инактивации факто-

ра Va APC путем последовательного кливажа. Таким образом, фактор Va Leiden инактивируется в значительно меньшей степени, чем нормальный фактор Va. Пролонгация же фактор Va-кофакторной активности и, как следствие, генерации  $\alpha$ -тромбина через протромбиназный комплекс повышает склонность к образованию сгустка и соответственно риск венозных тромбозов, которыми и манифестирует FV Leiden.

Фаза терминации свертывания крови является критической в регуляции формирования сгустка. Ограничение образования сгустка необходимо для предотвращения нежелательных тромботических проявлений в результате системного и/или чрезмерного формирования сгустка. В клинике это проявляется в форме тромботических расстройств у пациентов с дефицитом ингибиторных путей.

**Фаза элиминации.** Элиминация или «уничтожение» сгустка является важнейшим этапом в процессе заживления (репарации) тканей и происходит с участием энзима плазмина. Фибриновый сгусток «растворяется» путем кливажа плазмином фибринового матрикса с образованием растворимых пептидов фибрина. Плазмин генерируется из циркулирующего зимогена плазминогена под действием активатора плазминогена тканевого (t-PA) или урокиназного типа (u-PA). Плазминовая активность необходима для протеолиза фибринового матрикса и активации различных металлопротеиназ, которые участвуют в утилизации поврежденных тканевых компонентов и способствуют миграции клеток, участвуя также в финальной стадии сосудистой репарации.

Система плазминоген—активатор плазминогена также является комплексом прокоагулянтного каскада. Активность плазмина регулируется сосудистыми клетками, которые секретируют как активаторы плазминогена, так и PAI-1. Плазмин функционирует по принципу положительной обратной связи и образуется в результате расщепления плазминогена (Glu-плазминоген) с образованием промежуточных продуктов (Lys-плазминоген), которые легче активируются t-PA и u-PA. Образование комплексов рецепторами клеточных поверхностей и экстрацеллюлярного матрикса также повышает активность плазминогена и защищает плазмин от инактивации его циркулирующим ингибитором —  $\alpha_2$ -антиплазмином ( $\alpha_2$ -AP).

Кроме того, установлено, что факторы Va и Ха увеличивают генерацию плазмина. Плазмин расщепляет и фактор V и Va, что ведет к транзиторной активации фактора V до Va и последующей инактивации

до фактора Va<sub>12m</sub>. Процесс инактивации фактора Va является фосфолипид- и Ca<sup>2+</sup>-зависимым. Фактор Va<sub>12m</sub> может функционировать в качестве кофактора t-PA в активации плазминогена. Фактор Ха также усиливает активацию плазминогена t-PA, а вместе с FV<sub>12m</sub> генерация плазмина увеличивается примерно в 150 раз. Взаимодействия факторов Va<sub>12m</sub>, Ха и генерация плазмина демонстрируют прямую связь между прокоагулянтными процессами и фибринолизом; оба процесса локализованы на мембранной поверхности или в области повреждения сосудистой поверхности.

Активная форма TAFI, продуцируемая комплексом тромбомодулин— $\alpha$ -тромбин, снижает уровень Glu-плазминогена, активированного t-PA. Активная форма TAFI удаляет COOH-терминальные лизиновые остатки из фибрин/фибриновых фрагментов молекул, взаимодействуя тем самым с ассоциацией плазминогена и фибринового матрикса и снижая генерацию плазмина.

Однако TAFI ответственен за профибринолитический эффект APC. В отсутствие APC конверсия протромбина в  $\alpha$ -тромбин продолжается без какой-либо значительной ингибиции излишней генерации тромбина. Бесперывная генерация больших количеств  $\alpha$ -тромбина ведет к повышению уровня TAFI, который, в свою очередь, редуцирует фибринолитическую активность. Однако генерация  $\alpha$ -тромбина значительно снижается в присутствии APC, что, в свою очередь, ведет к снижению активации TAFI. Таким образом, APC косвенно активирует фибринолиз через ингибицию активации TAFI.

Взаимодействие между  $\alpha$ -тромбином, APC и TAFI непосредственно связывает процессы расширения, терминации и элиминации фибринового сгустка. Хотя процессы коагуляции условно подразделены на отдельные компоненты, ни один из этих процессов не является независимым.

**Репарация.** Репарация и регенерация поврежденной ткани является финальным этапом коагуляционного процесса. Этот процесс требует плазминовой активности в отношении активации металлопротеиназ, которые расщепляют поврежденный экстрацеллюлярный матрикс и стимулируют миграцию клеток в области повреждения. Альфа-тромбин, который играет множественную прокоагулянтную и антикоагулянтную роль, также выполняет ключевую функцию и в механизме репарации. Альфа-тромбин является мощным фактором роста и хемоаттрактантом с известными активирующими эффектами на фибробласты, макрофаги и гладкомышечные клетки. Альфа-тромбин активирует тромбоциты, что ведет к освобождению

вазоактивных субстанций и факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF). Факторы роста стимулируют пролиферацию ряда типов клеток. Альфа-тромбин также способствует синтезу факторов роста эндотелием. Действие первичного прокоагулянтного протеина является принципиальным компонентом процесса, позволяющего клеткам заместить поврежденную область с участием эндотелиальных и субэндотелиальных структур, что в дальнейшем обеспечивает антитромбогенное взаимодействие между поверхностями сосуд—кровь. Хотя коагуляционный цикл выше был представлен как линейная последовательность реакций, большинство этих процессов тесно переплетены между собой и могут происходить непоследовательно и одновременно, что и обуславливает тонкую регуляцию предупреждения кровопотери при повреждении, регенерацию и сохранение целостности сосудистой стенки.

**Внешний путь свертывания крови.** Важнейшим иницирующим путем свертывания крови *in vivo* является внешний путь, который включает как компоненты крови, так и сосудистые элементы. Основным компонентом внешнего пути свертывания является тканевый фактор TF, который функционирует как кофактор. TF является протеином внутренней мембраны, состоящим из одной полипептидной цепи. Являясь кофактором, он аналогичен тем самым ВМК контактной фазы, фактору VIII внутреннего пути и фактору V общего пути свертывания. Ингибитор внешнего пути свертывания TFP1 является протеином, который в присутствии FX ингибирует комплекс TF—FVII. Синтез TF макрофагами и эндотелиальными клетками индуцируют эндотоксины и такие цитокины, как интерлейкин-1 (IL-1) и TNF- $\alpha$ .

Важным плазменным компонентом внешнего пути является FVII — один из ВКЗ протеинов (помимо FIX, FX, протромбина, протеина C), которые синтезируются как прозимогены и превращаются (активируются) в сериновые протеиназы путем ограниченного кливажа. Протеин S (также ВКЗ протеин) является скорее кофактором, чем зимогеном. Общим для всех этих протеинов является наличие  $\gamma$ -глутамилкарбоксильных остатков (Gla) в N-терминальном конце молекулы, которые требуют витамин K для синтеза их гепатоцитами (см. выше).

Коагулянтную активность фактора VII усиливает FXIIa контактной системы или FIXa (один из его

субстратов), при этом необходимо наличие тканевого тромбопластина.

Зимоген FVII сам по себе обладает минимальной, но весьма определенной протеиназной активностью и способен к самоактивации. Фактор Xa, при первом превращении фактора VII в фактор VIIa и его инактивации, участвует как в обратной отрицательной, так и в обратной положительной связи.

Энзимный комплекс TF—FVIIa, который формируется на активированных моноцитах или поврежденных эндотелиальных клетках, имеет 2 основных субстрата — FIX и FX — оба ВКЗ протеины. При кливаже этих протеинов образуются сериновые протеиназы — фактор IX или IXa, которые остаются связанными с мембранами. Их Gla-остатки облегчают дальнейшие реакции в случае присутствия соответствующих кофакторов. Необходимым кофактором фактора IXa в ускорении превращения фактора X в Xa является фактор VIII.

Фактор VIII присутствует в плазме в основном в форме нековалентного комплекса с фактором фон Виллебранда (vWF), его коагулянтная функция — ускорение конверсии фактора X в Xa с участием FIXa.

Отсутствие фактора VIII или IX, лежащее в основе гемофилического синдрома, классических гемофилии А и гемофилии В, характеризуется идентичным геморрагическим состоянием. Вполне может быть, что сходство геморрагических проявлений как при дефиците FVIII, так и FIX объясняется недостаточностью в обоих случаях формирования внутреннего «теназного» комплекса, который является в полном смысле критическим по своей важности при активации фактора X. Выраженность клинических расстройств зависит от концентрации факторов VIII или IX; наиболее серьезные клинические проявления, манифестирующие спонтанными геморрагиями (гемартрозы), развиваются при уровне факторов VIII или IX от 0 до 1%. При уровне факторов от 5 до 30% симптомы могут быть средней выраженности или проявляться лишь при травме, хирургическом вмешательстве и пр., активность факторов выше 30% обычно достаточна для нормального гемостаза.

Прямая конверсия фактора X в Xa с участием комплекса TF—FVIIa может происходить в обход необходимых для «внутренней теназы» факторов VIII или IX.

Тем не менее врожденный дефицит фактора VII или X вызывает подобные геморрагические проявления. Клинически значимое снижение уровня тканевого фактора еще не наблюдалось.

**Внутренний путь свертывания.** Параллельно с внешним путем свертывания функционирует внутренний путь, который для инициации коагуляции использует всецело компоненты крови без вовлечения сосудистой системы. Этот путь ведет к активации фактора IX другой сериновой протеиназой — фактором XI — и не зависит от фактора VII-индуцированной коагуляции. Кроме того, внутренний и внешний пути отличаются и каскадом свертывания. Так, для активации фактора IX в IXa необходимо только присутствие  $Ca^{2+}$ , активация же фактора IX фактором VIIa требует как ионов  $Ca^{2+}$ , так и протеина-кофактора — тканевого фактора, фиксированного на клеточной мембране (липидный бислой). Конверсия FXI в FXIa осуществляется и в отсутствие кальция при условии наличия в крови анионных полимеров.

События, разворачивающиеся на активирующей поверхности, иллюстрируют большинство основных принципов, лежащих в основе рационального понимания протеолитического каскада плазмы. Тем не менее роль протеинов контактной системы в инициации внутреннего пути свертывания в системе гемостаза является сомнительной, поскольку только дефицит фактора XI ассоциируется с геморрагической тенденцией.

Протеины контактной системы участвуют в воспалительном ответе, активации комплемента, фибринолизе и образовании кинина. Контактная система выступает на передний план, когда кровь взаимодействует с инородными поверхностями, как в случае кардиопульмональных «bypass», искусственных клапанов сердца и пр. Зимоген фактор XII (фактор Хагемана) является первым протеином в серии тонко отрегулированных реакций и связывается с отрицательно заряженными поверхностями, такими как каолин, декстрансульфат и сульфатиды. После связывания с этими активирующими поверхностями инициация последующих реакций достигается путем аутоактивации в результате кливажа активированным фактором XII (XIIa) зимогена с разрывом одной из дисульфидных связей, что ведет к обложению каталитического участка этой сериновой протеиназы. Тяжелая цепь фактора XII связывается с поверхностью, что способствует увеличению локальной концентрации энзима и его действию на субстраты — прекалликреин и фактор XI — с образованием калликреина и фактора XIa. Дальнейший кливаж ведет к освобождению фрагментов фактора Хагемана (FXII), которые диффундируют в жидкую фазу. Хотя этот энзим способен превращать прекалликреин



в калликреин, утерянное им сродство к поверхности предотвращает дальнейшее эффективное участие его в коагуляции.

Большинство коагуляционных энзимов обладает доменами, подобными фактору XIIa; например, его легкая цепь содержит активные участки остатков серина, гистидина и аспартата, гомологичные сериновой протеиназе химотрипсину, в то время как тяжелая цепь фактора XIIa содержит kringle-домен эпидермального фактора роста и фибриноген-подобный связывающий домен. Связывающие участки поверхностей фосфолипидов, клеточных мембран и соединительной ткани определяют уникальную роль всех коагуляционных протеолитических энзимов.

Два основных субстрата фактора XIIa (прекалликреин и фактор XI) образуют нековалентные бимолекулярные комплексы с высокомолекулярным кининогеном, которые связываются с поверхностью и облегчают взаимодействие зимогенов и энзимов. Молекулярные комплексы кофакторов, энзимов и субстратов являются легко обратимыми, что ведет к максимальной эффективности и высокой скорости молекулярных реакций. В контактную систему вовлечены отрицательно заряженные поверхности, на этапе более поздних реакций коагуляционного каскада такие поверхности представлены фосфолипидами или клеточными мембранами.

Действие калликреина на его два субстрата иллюстрирует процесс положительной обратной связи, которая широко распространена в коагуляционной системе. Калликреин расщепляет фактор XII, превращая его в FXIIa, усиливая тем самым контактную активацию. Кроме того, калликреин расщепляет ВМК с высвобождением нонапептида брадикинина, который может быть вовлечен в механизм гипотензии при грам-отрицательном сепсисе. Оставшийся активированный ВМК связывается по крайней мере в 10 раз лучше с поверхностью, чем с интактным прокофактором, позволяя тем самым большему количеству прекалликреина (и фактору XI) связываться с активирующей поверхностью.

Регуляция по типу отрицательной обратной связи также характерна для коагуляционной системы. Одной из таких реакций является конверсия калликреином фактора XIIa в фактор XIIi в ответ на выключение поверхность-зависимой коагуляции. Кроме того, FXIa отщепляет легкую цепь ВМК, которая обладает коагулянтной активностью; это лишает ВМК кофакторной активности и позволяет фактору XIa удалиться с активирующей поверхности.

### 2.3. Протеины свертывающей системы крови

Определение аминокислотных последовательностей основных прокоагулянтных протеинов долгое время осложнялось тем, что они содержатся в плазме в очень низких концентрациях. Кроме того, они чрезвычайно неустойчивы, что также затрудняло задачу. Огромный шаг вперед был сделан при внедрении техники клонирования, что позволило изолировать гены, кодирующие факторы свертывания. Это дало информацию об аминокислотных последовательностях из клонированных ДНК, позволило охарактеризовать мутации, ответственные за наследственную патологию, дало возможность синтезировать рекомбинантные протеины для исследований и терапевтических целей, а также разработать модели заболеваний на животных с помощью трансгенных и генных технологий. Это, в свою очередь, сделало возможным появление нового подхода к лечению геморрагических диатезов — переноса генов.

На сегодняшний день уже известны аминокислотные последовательности и хромосомная локализация всех факторов свертывания (табл. 2.1), а для большинства — полная геномная последовательность. Изучение генов, кодирующих факторы коагуляции, пролило свет на эволюцию свертывающей системы.

**Эволюция коагуляции.** Все организмы с замкнутой сосудистой системой обеспечены системой, благодаря которой любое повреждение сосудистого звена не приводит к кровотечению, а ответ на такое повреждение не вызывает тромбирование всей системы. Так, свертывающая система человека эволюционировала, отчасти для того, чтобы предотвратить потерю внутрисосудистой жидкости и форменных элементов крови после повреждения сосуда, поддерживая ее жидкое состояние. В более примитивных организмах, без замкнутой сосудистой системы, коагуляция обеспечивает защиту от попадающих микроорганизмов. Анализируя молекулярную эволюцию свертывающей системы крови и системы комплемента, исследователи пришли к выводу, что они возникли из единой наследственной системы, которая обеспечивала двойную защиту против попадающих микроорганизмов и потери жидкостей организмом. Без полной характеристики систем коагуляции низших организмов современная модель эволюции системы свертывания является спорной, однако определение кодирующих последовательностей протеинов коагуляции, их выравнивание и использование кодов позволило оценить порядок появления и возраст дивергенции этих протеинов.



Таблица 2.1

## Хромосомная карта генов факторов коагуляции человека

Фактор	Локализация в хромосоме	Автор
Фибриноген $\gamma$ , $\alpha$ , $\beta$	4q23–q32	Kant et al., 1985
Протромбин	11p11–q12	Royle et al., 1987
Фактор V	1q21–q25	Wang et al., 1988
Фактор VIII	Xq28	Tantravahi et al., 1986; Purello et al., 1985
Фактор IX (фактор Кристмаса)	Xq27,1	Camerino et al., 1985; Purello et al., 1985
Тканевый фактор	1p21–p22	Kao et al., 1988
Фактор VII	13q34–qter	DeGrouchy et al., 1984; Cox, Gedde-Dahl, 1985
Фактор X (фактор Стюарта—Прауэра)	13q34–qter	DeGrouchy et al., 1984; Scambler, Williamson, 1985; Royle et al., 1986
Фактор XI	4q32–q35	Kato et al., 1989
Прекалликреин (фактор Флетчера)	4q35	Beaubien et al., 1991
Фактор XII (фактор Хагемана)	5q33–qter	Royle et al., 1986
Фактор XIII	A: 6p24–p25 B: 1q31–q32	A: Board et al., 1988; Weisberg et al., 1987; B: Webb et al., 1989
Высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда)	3q26–qter	Cheung et al., 1992

Дулитл предположил, что система свертывания человека и высших млекопитающих представляет собой прогрессивное развитие и обработку примитивной системы, в которой нарушение системы циркуляции вызывает эффект «тканевого фактора». Этот фактор развился из цитокинового рецептора (основываясь на гомологии человеческого тканевого фактора и рецепторов интерферона) и мог активировать циркулирующий протеин — примитивный протромбин. До активации протромбин-подобный протеин образовывал лиганд рецептора (как тромбиновый рецептор) на эффекторной клетке в циркуляторном русле. «Оккупация» этого рецептора делала эффекторную клетку способной образовывать группы с другими палочкоядерными лейкоцитами. Эта простая система блокировала потерю жидкостей организмом и привлекала эффекторные клетки к местам инвазии микробов. Такой вид гемостаза существует и у современных организмов (например, у гидры). Добавление ступеней и модификаций к этой основной реакции привело к образованию системы гемостаза, которая включает в себя образование протеинового геля, локализацию реакций на поверхности активированных мембран и увеличение регуляции коагуляции как дополнительной активацией прокоагулянтных и антикоагулянтных протеиназ, так и кофакторами протеинов. Система комплемента обеспечивает защиту против

клеточных патогенов. Система фибринолиза, вероятно, развивалась отдельно и раньше, что очевидно из ее готовности отвечать на протеиназы бактерий.

Образование белкового геля является общим условием коагуляции у позвоночных и некоторых беспозвоночных. У рако- и паукообразных белковый гель образуется как сосудистая пробка. В систему гемостаза ракообразных не вовлечен протеолиз; образование «перекрестного фибриногена» происходит в результате транслугтаминазной реакции.

У паукообразных каскадная активация сериновых протеиназ вызывает расщепление определенного протеина (коагулогена), который затем образует полимер коагулин. Эта система имеет и другие сходства с системой позвоночных: расщепление связи аргинин–глицин в коагулогене с помощью конечного энзима каскада (тромбин катализирует расщепление аргинин–глициновой связи в  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепях фибриногена); действие транслугтаминазы на коагулин схоже с действием фактора XIIIa. Однако система паукообразных заметно отличается от коагуляционной системы позвоночных, она активируется в ответ на действие бактериального эндотоксина; некаталитические домены сериновых протеиназ не похожи на сериновые протеиназы позвоночных, а коагулоген не гомологичен фибриногену.

Появление зимогена в системе коагуляции подковообразных крабов стало новым этапом развития

коагуляции из наследственной системы с компонентами как системы комплемента, так и коагуляции. Эндотоксин-чувствительный фактор С подковообразного краба имеет некаталитическую часть, содержащую 5 комплемент-В-подобных единиц, домен фактора роста и домен лектина. Каталитический домен схож с таковым протромбина. Вероятно, система комплемента развивалась из лектин-содержащей распознавательной системы, и до появления иммуноглобулинов роль распознавания внедряющихся микроорганизмов выполняют лектины, связываясь с полисахаридными компонентами клеточной стенки микроорганизма. Существование распознающей функции у человека доказывает тот факт, что они способны активировать систему комплемента, а также то, что лектины на поверхности клеток ретикулоэндотелиальной системы необходимы для распознавания стареющих эритроцитов. Схожесть последовательностей между сериновыми протеиназами комплемента человека C1g и C1s и гаптоглобином (некаталитическим «мусорщиком» свободного гемоглобина) предполагает, что примитивная система комплемента состояла из трех частей, которые распознавали, лизировали и удаляли токсические остатки клеток-мишеней.

Основываясь на 40-летнем экспериментальном опыте сравнительной энзимологии, можно сделать вывод, что протеиназы коагуляции у позвоночных произошли из трипсин-подобных пищевых ферментов путем серии дупликаций гена. Такая генеалогия частично получена путем анализа появления похожих функциональных доменов, использования кодонов для активных сериновых участков и через определение расположения интрона в гомологичных генах, как, например, три цепи фибриногена и ВКЗ протеиназ. Разнородная активность родительской пищевой протеиназы стала ограниченной в ферментах коагуляции вследствие точечной мутации и появления новых доменов. Такая специализация вызвала появление ферментов, способных к ограниченному протеолизу, при котором субстраты протеинов не разрушаются, а вместо этого модифицируются, чтобы иметь больше сложных функций физиологической регуляции.

Важность приобретения домена как эволюционного механизма была осознана, когда выяснилось, что большинство регуляторных протеиназ сконструированы из модулей, общих с другими протеинами. Например, отличительная особенность коагуляции позвоночных — локализация реакций на отрицательно заряженных поверхностях. Эта локализация является следствием появления кальций-связывающего

домена (Gla-домен) на ВКЗ протеиназах и липид-связывающего домена на их кофакторах. Также эти протеиназы приобретают одну или более молекулу, подобную EGF. EGF-домены вовлечены в соединение с другими макромолекулами, такими как кофакторы, активаторы или субстраты. По сравнению с точечной мутацией, приобретение дополнительных модулей немедленно придает новые свойства протеинам, не отменяя их изначальную специфичность и функцию. Вследствие приобретения модулей многие из протеинов коагуляции включают некаталитические домены, становясь более специфичными в отношении активации и активности. В случае факторов IX, X дальнейшая специфичность и каталитическая эффективность достигается взаимодействием с некаталитическими мозаичными кофакторами протеина (фактор V, VIII).

Примитивный фибриноген, вероятно, произошел из адгезивной молекулы. Цитотактин (внеклеточная адгезивная молекула) и второй протеин, специфичный к цитотоксическим Т-лимфоцитам (хотя и служит клеточным «клеем» для клеток-мишеней), — оба имеют последовательность, гомологичную фибриногену. Адгезивная молекула, формирующая гемостатическую пробку, также скорее всего произошла из примитивной системы защиты против микробной инвазии, в которой адгезивный протеин вероятно иммобилизует бактерию или паразита, повышая адгезию эффекторных клеток в местах повреждений.

Человеческий фибриноген состоит из трех гомологичных цепей: А $\alpha$ , В $\beta$  и  $\gamma$ . Гены, кодирующие  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепи, тесно связаны друг с другом на хромосоме 4 и, вероятнее всего, являются результатом дупликации гена примитивного адгезивного протеина. Трехцепочечный фибриноген представлен у большинства примитивных позвоночных, таких как миноги, но гомологичная фибриногену молекула не идентифицирована у беспозвоночных. В результате сравнения аминокислотной структуры трех цепей появилось предположение, что трипликация гена произошла во время дивергенции растений и животных.

Без лучшей характеристики систем гемостаза и комплемента низших позвоночных и беспозвоночных, временная шкала эволюции систем человека остается невыясненной. Оценка появления протеинов в коагуляции человека основана на анализе гомологичных последовательностей. Самые ранние протеины — фибриноген, протромбин и тканевый фактор — были, по всей вероятности, представлены уже 600 млн лет назад. Приобретение Gla- и EGF-подобного доменов и дупликаций генов вызвало появление

БКЗ факторов VII и X приблизительно 500 млн лет назад. В это же время появились факторы V и XII. Факторы VIII, IX и XI появились 450 млн лет назад, самая последняя дивергенция прекалликреина из фактора XI произошла около 124 млн лет назад.

### 2.3.1. Прокоагуляционные протеины — факторы контакта и фактор XI

**Фактор XII (фактор Хагемана).** Фактор XII является одним из ключевых компонентов интеграции основных защитных свойств систем крови, включающей фибринолиз, систему комплемента и воспаление. Фактор XII называется также фактором контакта, поскольку играет важную роль в инициации коагуляции при контакте крови или плазмы со стеклом или каолином. Эти вещества используются обычно при лабораторном определении АЧТВ — глобального скрининг-теста определения фактора XII и других факторов внутреннего пути свертывания. Концентрация FXII в плазме составляет 29–40 мкг/мл; исследования *in vitro* свидетельствуют о повышении концентрации FXII под действием эстрогенов.

Хотя фактор XII не является критическим в инициации коагуляции *in vivo*, какую роль он играет в гемостазе, окончательно до сих пор не ясно. Доказано, что активация FXII у приматов инициирует фибринолиз, систему комплемента и кининовый путь.

**Ген/экспрессия гена.** Ген фактора XII локализован в 5-й человеческой хромосоме и состоит из 14 экзонов и 13 интронов. Промотор гена содержит 2 трансляционных элемента, характерных для генов со способностью к гепатоцит-специфической экспрессии, как и другие элементы, зависимые от уровня эстрогенов.

**Биохимия.** Человеческий FXII синтезируется в форме протеин-предшественника с 19 остатками сигнальных пептидов. «Зрелый» фактор XII ( $M_r = 76$  кДа) представляет собой одноцепочечный гликопротеин из 596 аминокислот.  $\text{NH}_2$ -концевая половина молекулы содержит несколько типов доменов: домен фибронектина типа II; домен, подобный эпидермальному фактору роста (EGF-домен); домен фибронектина типа I; второй EGF-домен и kringle-домен. С-концевая половина молекулы представляет собой домен — сериновую протеиназу (SP-домен), гомологичную  $\beta$ -цепи плазмина.

Фактор XII содержит около 17% углеводов, которые распределены в каждом домене. FXII связывается с  $\text{Zn}^{2+}$ , что вызывает конформационные изменения молекулы и усиливает активацию фактора XII калликреином и фактором XIIa.

**Активация.** FXII активируется вследствие его связывания с такими отрицательно заряженными поверхностями, как эллаговая кислота, каолин, стекло, декстрансульфат, которые обычно применяются *in vitro*. Физиологическими активаторами FXII могут являться гепарин, сульфатиды, отрицательно заряженные фосфолипиды, неэтерифицированные жирные кислоты (как стеариновая кислота), липопротеиновые частицы, эндотоксин и кристаллы уратов. FXII подвержен реципрокной активации, когда фактор XIIa активирует прекалликреин в калликреин, который, в свою очередь, активирует фактор XII в XIIa. Вероятно, аутоактивация FXII является менее важной. В процессе активации фактора XII происходит кливаж между Arg353 и Val354, в результате чего образуется сериновая протеиназа  $\alpha$ -фактор XIIa, которая состоит из двух цепей, связанных дисульфидной связью между Cys340 и Cys467. Два последующих кливажа могут произойти в участке Arg334–Asn335 (вне дисульфидной связи) и в участке Arg343–Leu344 (внутри дисульфидной связи) с образованием  $\beta$ -фактора XIIa (иначе называемого фрагментом фактора Хагемана).

Бета-FXIIa ( $M_r = 30$  кДа) состоит из короткой легкой цепи (Asn335–Arg343), дисульфидно связанной с тяжелой цепью. В отличие от  $\alpha$ -фактора XIIa, SP-домен  $\beta$ -фактора XIIa в большей степени ковалентно связан с участком из 334 остатков  $\text{NH}_2$ -концевого отдела молекулы. Исследования, связанные с мутировавшим фактором XII Locarno (замена Arg353 на Pro), показали, что кливаж в области Arg353 является необходимым условием для экспозиции активного участка фактора XII. Было отмечено, что активация фактора XII ингибируется субстанциями эндотелиальных клеток, катионными протеинами эозинофилов и амилоидными предшественниками протеинов.

**Функция и регуляция.** Фактор XIIa, являясь сериновой протеиназой, активирует фактор XII и прекалликреин в реакциях, многократно ускоряющихся в присутствии анионных поверхностей и ВМК. Бета-фактор XIIa уже не активирует фактор XI, но поддерживает способность активировать прекалликреин. Фактор XIIa также активирует C1-компонент системы комплемента. Недавно было обнаружено, что FXIIa усиливает освобождение воспалительных цитокинов (IL-1) мононуклеарными клетками. Активация фактора XII, равно как и других факторов контакта, происходит при контакте крови с инородными материалами (искусственные органы или протеиназы), а также при фармакологическом тромболлизе, малярии, под воздействием эндотоксина и при бактериальном сепсисе.

Множественные исследования показали, что активация FXII имеет место при летальной бактериемии и способствует активации системы комплемента и фибринолиза, освобождению нейтрофильных эластаз и IL-6, а также развитию необратимой гипотензии; тем не менее этот механизм не ответственен за активацию внутрисосудистого свертывания крови: в этом смысле «ответственность» несет тканевый фактор TF. FXIIa регулируется ингибитором протеиназ плазмы — C1-ингибитором эстеразы (C1INH).

**Прекалликреин (фактор Флетчера).** Прекалликреин плазмы участвует в контактной фазе коагуляции, образовании вазоактивных кининов, фибринолизе, активации системы комплемента и воспалении. Концентрация прекалликреина в плазме составляет 35–45 мкг/мл; он циркулирует в плазме в форме нековалентного комплекса с ВМК.

Характерно, что дефицит прекалликреина является редкостью и, как правило, не сопровождается клинически выраженными аномалиями гемостаза.

*Ген/экспрессия гена.* Хотя печень является одним из основных органов, синтезирующих прекалликреин, мРНК находят также в почках, надпочечниках и плаценте.

*Биохимия.* Прекалликреин плазмы синтезируется в форме предшественника — с сигнальным пептидом из 19 аминокислот. Его «зрелая» форма представляет собой одноцепочечный гликопротеин ( $M_r = 85\text{--}88$  кДа), состоящий из 619 аминокислот и 5 связанных с N-концом углеводных цепей.  $\text{NH}_2$ -концевой участок состоит из 4 последовательностей, называемых «apple»-доменами, каждый из которых состоит примерно из 90 остатков, включающих 6 или 8 цистеинов, которые имеют особую дисульфидно-фиксированную структуру. «Apple»-домены высокомолекулярны таковым фактора XI и в своем роде уникальны для этих протеинов. C-концевой участок прекалликреина представлен CP-доменом, гомологичным семейству трипсиновых ферментов.

*Активация.* Прекалликреин активируется фактором XIIa в реакции, которая для максимальной эффективности нуждается в наличии отрицательно заряженных поверхностей и кофакторном протеине — ВМК. Фактор XIIa расщепляет одну пептидную связь между Arg371 и Ile372. В результате прекалликреин превращается в калликреин, который содержит  $\text{NH}_2$ -концевую тяжелую цепь ( $M_r = 52$  кДа), состоящую из 4 «apple»-доменов, дисульфидно связанных с C-концевой легкой цепью ( $M_r = 36$  или 33 кДа), содержащей каталитический домен. Тяжелая цепь кал-

ликреина связывает высокомолекулярный кининоген, который необходим для поверхность-зависимой активации коагуляции.

*Функция.* Калликреин является сериновой протеиназой, которая участвует в различных защитных механизмах крови. В присутствии соответствующей поверхности и протеина-кофактора ВМК калликреин участвует в контактной фазе коагуляции, активируя фактор XII с образованием  $\alpha$ -фактора XIIa, который, в свою очередь, активирует фактор XI. Под действием калликреина возможно, как уже указывалось, превращение  $\alpha$ -фактора XIIa в  $\beta$ -фактор XIIa. Калликреин способствует образованию вазоактивного нанопептида брадикинина из ВМК путем кливажа двух внутренних пептидных связей. Брадикинин, являясь мощным вазодилататором, осуществляет свою функцию как непосредственно через взаимодействие с рецепторами гладкомышечных клеток, так и непрямым образом — через стимуляцию сосудистых эндотелиальных клеток с последующим освобождением оксида азота (NO) (эндотелиальный релаксирующий фактор) и простаглицлина, что в конечном результате ведет к гипотензии, повышению проницаемости сосудистой стенки и боли. Помимо этого, калликреин участвует в фибринолизе: он способен превращать пламиноген в пламин, а также тромбоцит-связанную проурокиназу — в фибринолитический энзим урокиназу.

Одним из важных свойств калликреина также является способность активировать нейтрофилы с освобождением эластазы в процессах свертывания и воспаления.

*Регуляция.* C1INH является основным ингибитором калликреина в человеческой плазме, формируя ковалентный 1:1 комплекс ( $M_r = 185$  кДа). Заметим, что  $\alpha_2$ -макрोगлобулин ( $\alpha_2\text{-m}$ ) также является ингибитором калликреина, но играет значительно меньшую роль. Антитромбин III является слабым ингибитором калликреина, однако в присутствии гепарина и ВМК AT III является более эффективным ингибитором, чем C1INH или  $\alpha_2\text{-m}$ .

**Высокомолекулярный кининоген (ВМК; фактор Фитцджеральда).** Высокомолекулярный кининоген является важным кофактором, необходимым для эффективной активации контактной фазы коагуляции. ВМК является также предшественником вазоактивного пептида брадикинина. Другая форма кининогена в человеческой плазме, низкомолекулярный кининоген, также может служить источником брадикинина, но не обладает прокоагулянтной активностью. Концентрация ВМК в плазме составляет 80 мкг/мл. Де-

фицит ВМК является редким явлением и наследуется аутосомно-рецессивно, он не связан с клинически выраженными гемостатическими отклонениями.

**Ген/экспрессия гена.** Ген кининогена состоит из 11 экзонов и 10 интронов. Экспрессия гена проявляется синтезом в печени двух продуктов — ВМК и низкомолекулярного кининогена при альтернативном сплайсинге. Первичная структура обеих форм кининогена идентична брадикининовой последовательности, за исключением их С-концевых участков.

**Биохимия.** Высокомолекулярный кининоген синтезируется в форме предшественника, содержащего сигнальный пептид. Зрелая форма ВМК ( $M_r = 120$  кДа) представляет собой одноцепочечный протеин из 626 остатков, составляющих 6 доменов, последовательно обозначаемых как D1–D6, считая от  $NH_2$ -конца.

Домены D2 и D3 содержат реактивный участок, ответственный за ингибиторную активность кининогенов. ВМК циркулирует в форме нековалентного 1:1 комплекса с прекалликреином или фактором XI. ВМК, равно как и его комплекс с соответствующим зимогеном, связывается с отрицательно заряженной (анионной) поверхностью. Такая множественная возможность взаимодействий через связывание с протеинами и анионными поверхностями является основной для усиления активации факторов контактной фазы.

**Протеолиз.** Калликреин отщепляет D4-домен от ВМК с освобождением нанопептида брадикинина. В результате образуется свободная от кинина 2-цепочечная форма ВМК, содержащая  $NH_2$ -концевую тяжелую цепь из 362 аминокислотных остатков ( $M_r = 65$  кДа), заключающих в себе D1-, D2- и D3-домены, дисульфидно связанную с С-концевой легкой цепью из 255 остатков, содержащих D5- и D6-домены ( $M_r = 45$  кДа). Прокоагулянтную активность двухцепочечной формы ВМК обеспечивает легкая цепь, которая связывает прекалликреин, фактор XI и отрицательно заряженные поверхности. Связующие участки для фактора XI и прекалликреина локализованы у С-концевого отдела легкой цепи на протяжении 30 аминокислотных остатков. Домен D5, который имеет положительный заряд за счет остатков гистидина и лизина, обеспечивает связь с анионными поверхностями. Гликозилированные участки легкой цепи, содержащие 40% углеводов, не обладают биологической активностью.

**Функция.** Долгое время ВМК рассматривали как субстанцию, недостаток которой в плазме у некоторых может вызвать нарушения коагуляции, иници-

рованной контактными факторами, а также нарушения в процессе фибринолиза и образования кинина. Последующие исследования показали, что ВМК функционирует как неэнзиматический кофактор. Высокомолекулярный кининоген связывает прекалликреин и фактор XI и обеспечивает вместе с анионной поверхностью ускорение их активации фактором XIIa, связанным с поверхностью. В результате калликреин, равно как и фактор XIa, становится способным превращать пламиноген в фибрин-расщепляющий энзим-плазмин, что является основой ВМК-обусловленной фибринолитической активности.

Возникает резонный вопрос: чем представлены физиологические поверхности, необходимые для связывания с ВМК с целью дальнейшей активации контактных факторов коагуляции? Подобными субстанциями *in vitro* являются стекло и каолин, которые, как известно, *in vivo* не присутствуют.

Предполагается, что субэндотелиальный матрикс, обнажающийся при повреждении эндотелиального слоя, представляет собой соответствующую поверхность. Возможно, поверхность различных типов клеток может служить для активации контактных факторов, поскольку ВМК связывается с поверхностью эндотелиальных клеток в культуре тканей и *in situ*, а также с нейтрофилами и тромбоцитами. Связанный с клеточной поверхностью ВМК представляет собой функциональную форму и поддерживает активацию контактных факторов с освобождением брадикинина. Участками молекулы ВМК, ответственными за связывание с клеточными поверхностями, являются домены как тяжелой цепи (D3), так и легкой цепи (D5). ВМК-связывающим протеином на поверхности эндотелиальных клеток является недавно идентифицированный рецептор для глобулярных компонентов комплемента C1q(qC1qR). ВМК связывается также с моноцит/миелоид-специфическим рецептором (Mac-1) нейтрофилов, связанных с фибриногеном.

**Фактор XI (предшественник тромбопластина плазмы).** В последние годы роль FXI в коагуляции была пересмотрена. Эта подвергшаяся ревизии модель коагуляции была сформулирована отчасти в связи с отсутствием кровотечений при изолированном дефиците контактных факторов (фактор XII, ВМК, прекалликреин), в то время как у пациентов с дефицитом фактора XI наблюдаются кровотечения. Концентрация фактора XI в нормальной плазме составляет 4–6 мкг/мл. Дефицит фактора XI является редким в общей популяции и составляет 1 на 100 тыс. Тем не менее дефицит фактора XI относительно часто

встречается среди евреев-ашкенази (евреи Европы) и составляет примерно 1 на 200 в популяции. В этой популяции выделяют 3 независимые точечные мутации фактора XI, ведущие к его дефициту. Время биологической полужизни фактора XI после его инфузии пациентам с дефицитом FXI составляет 52 ч.

*Ген/экспрессия гена.* Ген человеческого фактора XI состоит из 15 экзонов и 14 интронов.

*Биохимия.* Фактор XI (M<sub>r</sub> = 125 кДа) — гликопротеин, содержащий 5% углеводов, — является гомодимером из двух идентичных полипептидных цепей (M<sub>r</sub> = 60 кДа), связанных дисульфидной связью. Каждый полипептид состоит из 607 аминокислот. Фактор XI циркулирует в связанной с ВМК форме, что необходимо для взаимодействия фактора XI с анионной поверхностью и активации в фактор XIa. Связующие участки для ВМК, фактора IX и фактора XIIa локализованы в «apple»-доменах 1, 2 и 4 фактора XI.

«Apple»-домен 4 обеспечивает нековалентную связь между двумя половинами гомодимера фактора XI.

*Активация.* Фактор XI, являясь аналогом прекалликреина, активируется фактором XIIa в реакции, требующей наличия отрицательно заряженной поверхности и ВМК для максимальной эффективности. Фактор XIIa расщепляет связь между Arg369 и Ile370 каждой из двух идентичных цепей гомодимера фактора XI. Это ведет к образованию NH<sub>2</sub>-концевой тяжелой цепи (M<sub>r</sub> = 35 кДа), состоящей из 4 «apple»-доменов, связанных одной дисульфидной связью с C-концевой легкой цепью (M<sub>r</sub> = 25 кДа), состоящей из SP-домена для каждой половины гомодимера.

Первые данные о том, что тромбин может активировать фактор XI, явились основой для новой пересмотренной модели коагуляции, согласно которой тромбин, образуемый посредством FVIIa—TF-пути, активирует фактор XI, инициируя тем самым внутренний путь свертывания, что поддерживает постоянный процесс самоактивации и базальный уровень тромбина. Тем не менее физиологическое значение активации фактора XI тромбином в плазме остается сомнительным и исследования активации фактора XI другими активаторами (помимо контактных факторов) продолжается. Фактор XI связывается через «apple»-домен 3 с активированными тромбоцитами, которые могут служить источником мембранных поверхностей, необходимых для активации фактора XI. В этом случае Zn<sup>2+</sup>-обусловленное связывание ВМК с клеточной поверхностью обеспечивает наличие высокоаффинных связывающих участков для факто-

ра XI, который подвергается FXIIa-опосредованному превращению в фактор XIa, который, в свою очередь, активирует фактор IX.

*Функция.* Фактор XIa является сериновой протеиназой, которая превращает фактор IX в фактор IXa в Ca<sup>2+</sup>-зависимой реакции. Активация фактором XIa фактора IX и последующие реакции внутреннего пути важны для поддержания генерации достаточных количеств фактора Xa и тромбина, как только коагуляция инициирована фактор VII—TF-путем.

*Регуляция.* Фактор XIa ингибируется в плазме несколькими протеиназными ингибиторами. Основным ингибитором является C1INH, хотя α<sub>1</sub>-протеиназа (α<sub>1</sub>-PI) и α<sub>2</sub>-AP также играют важную роль. В присутствии гепарина ингибции фактора XIa антитромбином III также принадлежит значительная роль. Кроме того, выделены два ингибитора фактора XIa из тромбоцитов — протеиназа нексин II (Альцгеймер-амилоид-β-протеин-предшественник) и неидентифицированный низкомолекулярный ингибитор, физиологическое значение которого еще не ясно.

### 2.3.2. Прокоагулянтные витамин К-зависимые протеины

Витамин К является жирорастворимым витамином, широко распространенным в составе растений, известными своими протромботическими свойствами. В 1930–40-х годах в сладком клевере был обнаружен токсический агент бис-гидроксикумарин (дикумарол), который явился причиной геморрагических проявлений у крупного рогатого скота, действуя как антагонист витамина К. Витамин К необходим для модификации с участием витамин К-карбоксилазы специфических остатков глутаминовой кислоты (Glu) ВКЗ протеинов, а также нормального биосинтеза, секреции и обеспечения полной биологической активности зрелых форм ВКЗ протеинов в циркулирующей крови. Витамин К-зависимые протеины плазмы включают 2 группы — прокоагулянтные протеины (факторы IX, X, VII и протромбин) и антикоагулянты (протеины С и S). Факторы IX, X и протромбин играют ключевую роль во внутреннем пути свертывания, фактор VII — во внешнем пути свертывания. Изолированные врожденные дефициты факторов IX, X, VII или протромбина проявляются кровотечениями. В противоположность этому дефициты протеинов С или S связаны с склонностью к тромбозам. За исключением протеина S, все ВКЗ протеины являются зимогенами сериновых протеиназ, относящихся к семейству трипсин/химотрипсин. Витамин К-зави-

симые протеины имеют мозаичную структуру, образованную несколькими доменами различных типов. Каждый домен представляет собой полипептид, кодируемый отдельным экзоном. Структура доменов факторов VII, IX, X и протеина С очень схожа. Каждый протеин синтезируется в форме предшественника, содержащего сигнальную последовательность и пропептидный участок, которые удаляются во время секреторного процесса. Зрелые формы циркулирующих ВКЗ протеинов состоят из (начиная от  $\text{NH}_2$ -конца): домена из  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты (Gla-домен), короткого ароматического участка аминокислот (гидрофобный домен), двух доменов, представленных субстанциями, подобными эпидермальному фактору роста (EGF-домены), активационного пептидного участка; домена, представленного сериновой протеиназой (SP-домен). Лишь в молекуле протромбина два EGF-домена замещены двумя kringle-доменами. Протеин S является протеином плазмы, но не зимогеном. Он содержит Gla-домен, тромбин-сенситивный участок, четыре EGF-домена и домен, гомологичный глобулину, связывающему стероидные гормоны.

Витамин К-зависимые протеины первично синтезируются в печени, откуда попадают в кровоток. Концентрация их в плазме колеблется в широком диапазоне — от 0,5 мкг/мл для фактора VII до 100 мкг/мл для протромбина. Концентрация ВКЗ протеинов в плазме коррелирует с уровнем холестерина, триглицеридов, а также меняется от уровня насыщенных жирных кислот в пищевом рационе. Уровень ВКЗ протеинов повышен у молодых людей с риском ишемической болезни сердца. Время полужизни циркулирующих ВКЗ протеинов колеблется от нескольких часов до нескольких дней. Хотя в основном катаболизм ВКЗ протеинов также происходит в печени, детально путь удаления их из организма не ясен. Во время коагуляционного ответа ВКЗ протеины «потребляются» при активации сериновых протеиназ, которые нейтрализуют их путем формирования комплексов с ними. Образующиеся комплексы немедленно выводятся из кровотока. Однако степень «потребления» ВКЗ протеинов в процессе нормального оборота факторов в базальном состоянии (т.е. в норме) до сих пор неизвестна.

Гепатоциты печени являются основным местом синтеза ВКЗ протеинов. Так, снижение уровня циркулирующих ВКЗ протеинов является одним из основных проявлений дисфункции печени; кроме того, трансплантация печени ликвидирует врожденный дефицит протеина С.

На сегодняшний день идентифицированы все гены, кодирующие ВКЗ протеины, и ведется интенсивное изучение их регуляторных участков.

**Посттрансляционный процессинг.** Витамин К-зависимые протеины проходят целую серию превращений при посттрансляционном процессинге в гепатоцитах. Эти превращения включают: эндопротеолиз,  $\gamma$ -карбоксилирование Glu в Gla,  $\beta$ -гидроксилирование аспарагиновой кислоты и аспарагина в эритро- $\beta$ -гидроксиаспарагин (Hyp) и гликозилирование.

**Протеолиз.** Витамин К-зависимые протеины синтезируются в форме одноцепочечных предшественников, содержащих пре/пропоследовательность на протяжении полипептидной цепи молекулы. Протеин с гидрофобным пропептидом (сигнальный пептид) синтезируется в эндоплазматической сети. Здесь полипептид проникает через липидный бислой в просвет эндоплазматической сети, где сигнальный пептид удаляется сигнальной пептидазой. После карбоксилирования Gla-домена ВКЗ карбоксилазой пропептид, играющий важную роль в укорочении ВКЗ карбоксилазы, удаляется эндопротеиназой. Помимо этого, так называемый фурин- $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая эндопротеиназа, локализованная в комплексе Гольджи, также может быть ответственна за удаление пропептида, равно как и за процессинг одноцепочечной формы ВКЗ протеинов в двухцепочечную.

**Карбоксилирование и витамин К-зависимая карбоксилаза.** Витамин К-зависимые протеины подвергаются  $\gamma$ -карбоксилированию с превращением первых 9–12 Glu-остатков в Gla, что соответствует концевым участкам зрелых форм протеинов. Такая модификация с участием витамина К необходима для нормальной секреции и биологической активности ВКЗ протеинов. Реакция происходит с участием фермента витамин К-зависимой карбоксилазы ( $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы), связанной с мембраной внутренней поверхности эндоплазматической сети. Недавно ДНК этого энзима была клонирована и исследована. Витамин К-зависимая карбоксилаза ( $M_r = 94$  кДа) представляет из себя гликопротеин из 758 остатков.  $\text{NH}_2$ -концевая половина молекулы содержит три гидрофобных участка, в то время как С-концевая половина является гидрофильной. В процессе энзим-катализируемой реакции с участием соответствующего Glu-содержащего протеина (или пептида), молекулярного кислорода, витамина К-гидрохинона (витамин  $\text{KH}_2$ ) и  $\text{CO}_2$  витамин  $\text{KH}_2$  окисляется до витамина К 2, 3-эпоксида с образованием в стехиометрических количествах Gla и воды. Витамин К-за-



висимая карбоксилаза необратимо ингибируется N-этилмалеимидом, содержащим одну или более тиоловых групп.

Как уже указывалось выше, витамин К-зависимая карбоксилаза не может восстанавливать окисленную форму витамина К. Скорее, другие микросомальные энзимы восстанавливают витамин К 2, 3-эпоксид до витамина К, который затем снова восстанавливается до витамина  $\text{KH}_2$ . Обе эти реакции ингибируются дикумаролом и варфарином, тем самым предотвращается регенерация витамина  $\text{KH}_2$  — активной формы витамина К, необходимой для ВКЗ карбоксилазы. Ингибция цикла восстановления витамина К кумариноподобными препаратами (непрямые антикоагулянты) лежит в основе их антикоагулянтного действия и применения в клинической практике.

Дефицит витамина К, как результат естественных причин или лечения кумариновыми антикоагулянтами, ведет к появлению аномальных форм ВКЗ протеинов в кровотоке — это так называемые PIVKA (протеины, индуцируемые антагонистами витамина К). PIVKA являются Gla-дефицитными и обладают значительно более низкой биологической активностью. В дополнение к этому, лечение непрямими (оральными) антикоагулянтами является причиной значительного снижения концентрации ВКЗ протеиновых антигенов в плазме.

Недавно было обнаружено, что специфические антитела могут образовываться лишь к нормальному  $\gamma$ -карбоксилированному протромбину. Это является основой для разработки новых лабораторных тестов, имеющих преимущества в сравнении с традиционным протромбиновым временем, используемым при мониторинге оральной антикоагулянтной терапии.

Редким осложнением при терапии оральными антикоагулянтами является кумарин-индуцированный некроз кожи — результат капиллярных тромбозов и интерстициальных кровотечениях. Эти проявления связаны с кумарин-индуцированным дисбалансом между прокоагулянтными и антикоагулянтными ВКЗ протеинами: время полужизни в кровотоке прокоагулянтных протеинов относительно больше, чем антикоагулянтных. Такое парадоксальное гиперкоагуляционное состояние обычно развивается у пациентов с исходным дефицитом протеина С или S.

Некарбоксилированные формы протромбина (дез- $\gamma$ -карбокси протромбин) также обнаруживаются в плазме больных с раком печени и являются одним из маркеров гепатоцеллюлярной карциномы. Это может быть связано с дефицитом витамина К при опухоли.

Биосинтез и секреция ВКЗ протеинов изучается в культурах ткани печени и почек. Было выявлено, что витамин К повышает секрецию ВКЗ протеинов. В присутствии варфарина некарбоксилированные формы протеинов накапливаются в эндоплазматической сети клеток, где селективно расщепляются путем протеолиза. Вышеизложенное объясняет, почему при терапии непрямими антикоагулянтами обнаруживаются не только некарбоксилированные формы, но и сниженное количество циркулирующих ВКЗ протеинов.

**Gla-домен.** Первые почти 50 остатков ВКЗ протеинов образуют Gla-домен, который содержит от 9 до 12 Glu-остатков, карбоксилирующихся в Gla, находящихся вблизи короткого участка из трех последующих ароматических аминокислот. Gla-домен вступает во множественную связь с  $\text{Ca}^{2+}$ , что ведет к конформационным изменениям и способности связываться с отрицательно заряженными фосфолипидными мембранами. Эти события необходимы для проявления биологической активности Gla-доменом. Многочисленные исследования показали, что Gla-домен/ароматический аминокислотный участок необходим для связывания с мембраной.

Долгое время существовало мнение, что  $\text{Ca}^{2+}$  образует «мостики» между карбоксильными группами Gla-остатков и отрицательно заряженными фосфатными группами фосфолипидных мембран. Однако трехмерная структура  $\text{Ca}^{2+}$ -связанного Gla-домена делает эту теорию «мостика» несостоятельной. Так, в молекуле фрагмента 1 протромбина, содержащей  $\text{Ca}^{2+}$ -связанный Gla, множественные ионы  $\text{Ca}^{2+}$  находятся в области карбоксильных остатков Gla, формируя, таким образом, внутренний ряд молекулы, что делает ее неспособной растворяться, а следовательно, и неспособной к образованию мостиков с фосфолипидной мембраной. Подобным же образом  $\text{NH}_2$ -концевые Gla-остатки расположены на внутренней поверхности  $\text{Ca}^{2+}$ -связанного Gla-домена фактора IX.

Предполагается, что  $\text{Ca}^{2+}$  индуцирует экспозицию гидрофобных остатков Gla-домена, что является важным для связывания с фосфолипидами. Вдобавок к функции связывания с мембранами, Gla-домен играет доминирующую роль в специфическом связывании факторов IX, X и протеина С с уникальными рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток.

**EGF-домены.** Факторы IX, X, VII и протеин С (PC) содержат по 2 EGF-домена; протеин S — 4 EGF-домена.  $\text{NH}_2$ -концевые EGF-домены (EGF1) факторов IX, X, протеины С и S содержат один высокоаффинный



Ca<sup>2+</sup>-связывающий участок. Ca<sup>2+</sup>-связывающие участки функционально важны, так как ВКЗ протеины подвергаются мутации в EGF1 с разрушением Ca<sup>2+</sup>-связывающих участков, обладают низкой биологической активностью. Связывание с Ca<sup>2+</sup> вызывает локальные конформационные изменения в EGF1-домене и частично в NH<sub>2</sub>-конце. Ca<sup>2+</sup>-связанный EGF1 играет важную роль во взаимодействии протеин—протеин между ВКЗ протеинами. С-концевой EGF-домен (EGF2) осуществляет множество межмолекулярных взаимодействий со смежным SP-доменом. EGF2-домены ВКЗ протеинов вовлечены в процесс связывания с соответствующими кофакторами.

**Серин-протеиназный домен (SP-домен).** SP-домен ВКЗ протеинов имеет в своем составе последовательность, гомологичную трипсину и химотрипсину. Гомологичность особенно прослеживается в участках, смежных с Asp-His-Ser остатками, заключающих в себе каталитическую триаду. Это предохраняет соответствующее локальное окружение от активного гидролиза пептидных связей.

Кливаж одной или двух связей в активационном участке является решающим событием при превращении зимогена в активный энзим. В процессе активационного кливажа образуется новая α-аминогруппа, которая формирует водородную связь с карбоксильной группой аспарагиновой кислоты, локализованную обычно в NH<sub>2</sub>-концевой области активного участка серина. Эта связь необходима для стабилизации активной конформации энзима. SP-домен факторов IX, X, VII и протеина C содержит Ca<sup>2+</sup>-связывающий участок, гомологичный таковому в молекуле трипсина. Этот участок функционально важен, однако его роль различна у разных протеинов.

**Фактор IX (тромбопластиновый компонент плазмы, фактор Кристмаса).** Фактор IX, называемый также фактором Кристмаса или гемофилии В, является пунктом конвергенции двух путей коагуляции и активируется соответственно обоими путями — внешним и внутренним. Средняя концентрация фактора IX в плазме составляет 5 мкг/мл; активность фактора IX и уровень его антигена с возрастом также возрастают. Врожденный дефицит фактора IX является причиной гемофилии В — одного из наиболее распространенных врожденных заболеваний, проявляющихся кровотечением. Время циркуляции фактора IX — 24 ч. В отличие от других ВКЗ протеинов только 30–50% фактора IX восстанавливается сразу после инфузии вне плазмы, так как часть фактора IX связывается с сосудистым эндотелием из-за высокой

связывающей активности эндотелиальных клеток по отношению к фактору IX.

**Ген/экспрессия гена.** Ген, кодирующий фактор IX человека, локализован в десятой хромосоме, недалеко от гена фактора VIII. Он содержит 8 экзонов и 7 интронов.

В настоящее время идентифицирован подтип гемофилии В, называемый гемофилией В Leiden; при этом уровень фактора IX постепенно начинает увеличиваться в постпубертатном возрасте или после назначения тестостерона, что способствует уменьшению кровотечений. Гемофилия В Leiden возникает в результате точечной мутации в начале транскрибируемого участка гена и вызывает выраженный или средний дефицит фактор IX-антигена и снижение активности. Предполагается, что причиной постпубертатного улучшения состояния и выздоровления при гемофилии В Leiden является наличие андроген-чувствительного элемента в гене, кодирующем фактор IX.

**Биохимия.** Фактор IX (M<sub>r</sub> = 57 кДа) является одноцепочечным гликопротеином из 415 остатков, содержащим Gla-домен, два EGF-домена и SP-домен. Около 17% массы молекулы составляют углеводы, содержащие O-связанный сахар у Ser53 и Ser61 в EGF1-домене и N-связанный и O-связанный олигосахариды в активационном участке пептида у Asn157, Asn167, Thr159 и Thr169. Оба фактора (IX, XIa) обратимо связываются с отрицательно заряженными фосфолипидными мембранами в присутствии Ca<sup>2+</sup>. Связывание с фосфолипидами обеспечивают Gla-домен/гидрофобный участок, которые подвергаются Ca<sup>2+</sup>-индуцированным конформационным изменениям, необходимым для связывания с мембраной.

**Активация.** Фактор IX активируется в результате последовательного протеолиза двух внутренних пептидных связей. Физиологический активатор в первую очередь расщепляет связь Arg145–Arg146, что ведет к образованию транзиторной промежуточной формы — фактора IXα, не обладающего свертывающей активностью и состоящего из NH<sub>2</sub>-концевой легкой цепи и С-концевой тяжелой цепи, связанных дисульфидной связью. Последующий кливаж между Arg180 и Val181 у NH<sub>2</sub>-конца тяжелой цепи ведет к образованию фактора IXαβ и активационного пептида из 35 остатков. Оба кливажа необходимы для генерации полной активности фактора IXα, а единичная мутация Arg145 или Arg180 связана с гемофилией В. Кливаж у Arg180 необходим для формирования каталитически активного участка, в то время как кливаж у Arg145 связан с повышением аффинности к своему

кофактору VIIIa. Остатки Gla-, EGF1-, EGF2- и SP-доменов фактора IXa $\beta$  обеспечивают тесную связь с фактором VIIIa. EGF1-домен фактора IXa $\beta$  обеспечивает связывание с фактором X. Физиологические активаторы по-разному действуют на фактор IX, так как его EGF1-домен вовлечен в процесс активации факторами VIIIa-TF, но не участвует в активации фактором IXa.

**Функции фактора IXa $\beta$  и регуляция.** Фактор IXa $\beta$  активирует фактор X в реакции, которая ускоряется в присутствии Ca<sup>2+</sup>, анионных фосфолипидных мембран и кофакторного протеина — фактора VIIIa. Фактор IXa $\beta$  образует Ca<sup>2+</sup>-зависимый комплекс с мембранно-связанным фактором VIIIa, способствуя образованию теназного комплекса, который активирует фактор X в 10<sup>7</sup> раз быстрее, чем фактор IXa $\beta$  сам по себе.

На сегодняшний день существует следующая модель образования теназного комплекса. Фактор IXa $\beta$  имеет дугообразную выпуклую форму, связывается с мембранно-связанным фактором VIIIa, имеющим вогнутую форму в области участка, взаимодействующего с фактором IXa $\beta$ , содержащим Gla-, EGF1- и EGF2-домены легкой цепи, что обеспечивает тесное межмолекулярное взаимодействие. Фактор X, имеющий подобную же дугообразную форму, также сверху покрывает мембранно-связанный фактор VIIIa, который заставляет активироваться участок фактора IXa $\beta$ , ответственный за активацию фактора X, после чего образование теназного комплекса считается завершенным.

Основным ингибитором фактора IXa в плазме является антитромбин III.

Факторы IX и IXa образуют насыщенные и обратимые связи с активированными тромбоцитами и эндотелиальными клетками, что обусловлено, в частности, Gla-доменом. Связанный с клеткой фактор IXa участвует вместе с фактором VIIIa в активации фактора X (внутренняя теназа). Теназная активность на поверхности эндотелиальных клеток является «конституционально» обусловленной и не повреждается при клеточной активации.

Хотя фактор IXa связывается с рецепторами независимо от фактора VIII, их структура до сих пор не идентифицирована.

**Фактор X (фактор Стюарта–Прауэра).** Фактор X, известный также как фактор Стюарта или фактор Стюарта–Прауэра, подобно фактору IX, активируется как внутренним, так и внешним путем свертывания. Его концентрация в плазме в норме составляет в среднем 10 мкг/мл. Дефицит фактора X является

очень редким расстройством, сопровождающимся геморрагиями. Период биологической полужизни фактора X — 30–50 ч.

**Ген/экспрессия гена.** Ген фактора X находится на 13-й паре хромосом и связан 3'-концом с геном фактора VII. Проксимальный элемент связывается с так называемым «печень-специфическим» фактором транскрипции. Ген представлен последовательностью CTTTGC и присутствует также в аналогичных элементах промоторов факторов VII и IX, являясь частью комплекса распознающего участка для «печень-специфического» фактора транскрипции. Следующий элемент содержит последовательность CCAAT, которая связывает фактор транскрипции NF- $\gamma$ . Наличие как фактора HNF4, так и NF- $\gamma$  является решающим в регуляции экспрессии фактора X.

**Биохимия.** Фактор X (Mr = 56 кДа) циркулирует в форме дисульфидно связанного двухцепочечного гликопротеина. NH<sub>2</sub>-концевая легкая цепь из 139 остатков (Mr = 17 кДа) содержит Gla-домен и два EGF-домена. С-концевая тяжелая цепь из 306 остатков (Mr = 42 кДа) содержит участок активационного пептида и SP-домен. Фактор X содержит 15% углеводов, которые локализованы исключительно в области активационного пептида и связаны O-гликозидной связью с Thr17 и Thr29, а также N-гликозидной связью с Asn39 и Asn49. Ca<sup>2+</sup>-связанный Gla-домен осуществляет важные внутримолекулярные взаимодействия с EGF1-, EGF2- и SP-доменами.

**Активация.** Фактор X активируется как внешним, так и внутренним путями. В обоих случаях реакция катализируется Ca<sup>2+</sup>-зависимым мембранно-связанным макромолекулярным комплексом, состоящим из факторов IXa и VIIIa (внутренняя теназа) и/или из факторов VIIa и TF (внешняя теназа). Оба активатора расцепляют фактор X между Arg52 и Ile53 у NH<sub>2</sub>-конца его тяжелой цепи с образованием фактора Xa и активационного пептида из 52 остатков. Фактор X связывается с мембраной до его взаимодействия с обоими активирующими комплексами. Сахарные остатки в активационном участке усиливают активацию фактора X как внешними, так и внутренними теназными комплексами.

**Функция.** Фактор Xa активирует протромбин в реакции, подобной активации фактора X фактором IXa $\beta$ . Фактор Xa в присутствии Ca<sup>2+</sup> и анионных фосфолипидов образует 1:1 стехиометрический комплекс с фактором Va. Образованный протромбиназный комплекс активирует протромбин почти в 10<sup>5</sup> раз быстрее, чем только фактор Xa сам по себе.

Функционирующий протромбиназный комплекс, собранный на поверхности фосфолипидов, эндотелиальных клеток, активированных тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов и микрочастиц, выделяемых из тромбоцитов и эндотелиальных клеток, экспонирует тромбин или протеин комплемента C5b-9.

Относительное значение сборки протромбиназного комплекса на различных поверхностях в зависимости от патологических процессов остается важным вопросом, на который еще не дан ответ.

*Клеточные взаимодействия факторов X/Ха.* Хотя мембранно-связанные факторы V/Va являются высокоаффинными лигандами для фактора Ха на поверхности различных клеток, факторы X и Ха обладают способностью дополнительно связываться непосредственно с макромолекулами клеточных поверхностей. Интересен тот факт, что фактор Ха является триггером внутриклеточных сигнальных процессов, таких как повышение уровня цитозольного  $Ca^{2+}$  в эндотелиальных клетках, стимуляция гладкомышечных клеток и пролиферация лимфоцитов. Идентифицированы два дополнительных лиганда для факторов X и Ха. Фактор X (но не Ха) связывается с АДФ-стимулированными моноцитами через Mac-1, который превращает фактор X в Ха независимо от комплекса FVII—TF в результате клеточно-опосредованной прокоагулянтной активности. Недавно был идентифицирован и рецептор фактора Ха, названный протеиназным рецептором-1 эффекторных клеток (EPR-1), который был обнаружен на поверхности моноцитов и других эффекторных клеток иммунной системы. Фактор Ха, связываясь с EPR-1, участвует в активации протромбина (независимо от экзогенного фактора V/Va), а также функционирует как костимулятор пролиферации лимфоцитов, что обусловлено двумя разными доменами EPR-1-молекулы.

*Регуляция фактора Ха.* AT III и  $\alpha_1$ -PI являются основными ингибиторами фактора Ха в плазме. Однако фактор Ха защищен от действия AT III, когда связан в протромбинажном комплексе на мембранной поверхности. TFPI также нейтрализует фактор Ха-активность, а комплекс Ха—TFPI расщепляется клетками различных типов.

**Протромбин (фактор II).** Протромбин является предшественником тромбина. Случаи выраженного врожденного дефицита этого фактора еще не описаны (вероятно, такой дефицит несовместим с жизнью). Концентрация протромбина в плазме составляет 100 мкг/мл, время полужизни — 96 ч. Протромбин синтезируется не только в печени, но и в мозге. Поми-

мо прокоагулянтной функции, протромбин оказывает значительный эффект на нервные клетки, участвуя в дифференцировке и поддержании структуры нервной сети в мозге.

*Биохимия.* Ген протромбина человека располагается на 11-й паре хромосом и состоит из 14 экзонов и 13 интронов. Основной регуляторный участок гена находится в области стартового участка транскрипции, который связан с соседним участком транскрипции ядерного фактора гепатоцитов I.

Молекула протромбина ( $M_r = 72$  кДа) представляет собой одноцепочечный гликопротеин из 579 аминокислот и 8% углеводов. Структура доменов его молекулы отличается от таковой других ВКЗ протеинов:  $NH_2$ -концевая половина состоит из Gla-домена и двух kringle-доменов, C-концевая половина состоит из SP-домена. Из трех N-связанных сахарных цепей две находятся в области kringle-доменов и еще одна — в области SP-домена.

Подобно другим ВКЗ протеинам,  $Ca^{2+}$ -зависимое связывание протромбина с анионными поверхностями опосредовано Gla-доменом и гидрофобным участком его молекулы. Второй kringle-домен опосредует связывание протромбина с фактором Va и Ха, что, в свою очередь, способствует активации протромбина с образованием протромбиназы (FXa—FVa—фосфолипид— $Ca^{2+}$ ).

*Активация и функция.* Протромбиназа превращает протромбин в тромбин путем последовательного кливажа двух связей. В первую очередь фактор Ха расщепляет связь между Arg320 и Pe321 с образованием промежуточной дисульфидно связанной двухцепочечной формы — мезотромбина. Последующий протеолиз между Arg271 и Thr272 ведет к отщеплению  $NH_2$ -концевой половины молекулы, состоящей из Gla-и двух kringle-доменов, фрагментов 1+2 протромбина (F1+2), и образованию  $\alpha$ -тромбина, состоящего из короткой  $\alpha$ -цепи, дисульфидно связанной с  $\beta$ -цепью, содержащей активный участок из остатков His, Asp, Ser. Оба кливажа (у Arg320 и Arg271) необходимы для формирования полного спектра тромбиновой активности.

Мезотромбин может проявлять определенную антикоагулянтную активность, участвуя в активации протеина C; однако прокоагулянтная функция его значительно страдает (образование фибриногена, активация фактора V, активация тромбоцитов). Маркер образования тромбина — F1+2 — с успехом применяется в мониторинге гиперкоагуляционных состояний.

**Фактор VII (проконвертин, конвертин).** Фактор VII является стержневым в инициации коагуляции вместе с кофактором TF. Концентрация FVII в плазме составляет 0,5 мкг/мл. Повышенный уровень фактора VII коррелирует с высоким содержанием жиров в диете. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что повышенный уровень FVII в плазме является независимым фактором риска возникновения ишемических кардиоваскулярных проявлений. Период полужизни FVII составляет всего 5 ч. Плазма здоровых индивидуумов содержит небольшие количества активированного фактора VII (FVIIa). Время полужизни FVIIa — 2,4 ч. Изолированный врожденный дефицит FVII довольно редкое явление, проявляется кровотечениями.

**Экспрессия гена и биохимия.** Ген фактора VII располагается на 13-й паре хромосом, рядом с геном фактора X. Экспрессия мРНК фактора VII ограничена печенью и превосходит таковую фактора X.

Фактор VII человека ( $M_r = 50$  кДа) является одноцепочечным гликопротеином из 406 аминокислот. Он состоит из  $\text{NH}_2$ -концевого Gla-домена, двух EGF-доменов, участка активационного пептида и SP-домена. Специфический участок C-концевой половины молекулы обеспечивает взаимодействие с фактором X, в то время как Gla-, EGF-, SP-домены — взаимодействие с TF.

**Активация.** Фактор VII активируется в фактор VIIa путем кливажа одной связи между Arg152 и Ile153, с образованием  $\text{NH}_2$ -концевой легкой цепи из 152 аминокислот ( $M_r = 30$  кДа). Фактор VII может активировать несколько энзимов *in vitro*, включая факторы XIIIa, IXa, Xa, а также аутоактивацию фактором VIIa. Аутоактивация в высокой степени зависит от TF и требует его фиксации на мембранном участке.

Важность всех активаторов фактора VII еще не выяснена, однако известно, что при дефиците фактора IX снижается уровень фактора VII. Это свидетельствует о роли FIX в активации FVII, по крайней мере в базальном состоянии. Кроме того, FIX (но не факторы XII и XI) вовлекается в активацию FVII после приема пищи с высоким содержанием жиров.

Фактор VII может быть активирован также недавно открытой сериновой мембранно-связанной протеиназой гепсином, который возможно вовлечен в процессы формирования фибрина и тромбообразования при злокачественных новообразованиях.

**Функция.** Фактор VII является сериновой протеиназой, которая активирует факторы IX и X. Эти реакции требуют наличия анионных фосфолипидов и  $\text{Ca}^{2+}$

и ускоряются тканевым фактором TF. Подобно внутреннему комплексу активации фактора X (внутренняя теназа), фактор VII связывается в соотношении 1:1 с мембранно-связанным TF, формируя высокоэффективный комплекс, активирующий факторы IX и X.

**Регуляция.** Хотя большинство коагуляционных энзимов ингибируются AT III в присутствии гепарина, фактор VIIa ингибируется в этих условиях незначительно. Однако недавно было обнаружено, что AT III—гепарин может в достаточной степени ингибировать FVIIa, когда последний связан с TF. Вторым механизмом, регулирующим FVIIa—TF-путь, является ингибция TFPI процесса активации фактора X комплексом FVIIa—TF, как только образуются небольшие количества фактора X.

### 2.3.3. Тканевый фактор (тканевый тромбопластин)

Тканевый фактор является интегральным мембранным рецептором для факторов VII и VIIa и принадлежит семейству интерферон/цитокиновых рецепторов. В нормальных условиях TF не экспрессирован на поверхности клеток, контактирующих с кровью, на эндотелиальных клетках или лейкоцитах периферической крови, однако TF экспрессирован на фибробластах и перидитах под эндотелиальной поверхностью сосудов и вступает во взаимодействие с кровью при повреждении эндотелия. TF также обнаружен в кератиноцитах эпидермиса кожи, фибробластах капсул внутренних органов и эпителиальных клетках гастроинтестинального и респираторного трактов. Высокий уровень TF-экспрессии имеет место в мозге, кардиальных миоцитах и почечных клубочках. Таким образом, TF обеспечивает как бы «гемостатическую обертку» кровеносных сосудов и внутренних органов, а также кожи. Хотя в норме эндотелиоциты и макрофаги не экспрессируют TF, экспрессия TF ими может быть индуцирована под действием различных агонистов, таких как бактериальный эндотоксин, цитокины (IL-1, TNF- $\alpha$  и др.). Моноциты экспрессируют TF *in vivo* в таких клинических ситуациях, как менингококцемия, перитонит, рак и пр. TF-экспрессия обнаружена в атеросклеротических бляшках и индуцируется артериальными гладкомышечными клетками при повреждении баллонным катетером. Таким образом, TF вовлекается во многие патологические процессы, связанные с нарушениями коагуляции и тромбозами.

Тканевый фактор совместно с FVII составляет внешний путь свертывания, «ответственный» за активацию факторов IX и X, с образованием небольших количеств активированных форм в базальном

состоянии. В то же время активация внешнего пути становится критической в условиях грамотрицательного сепсиса, и ведет к коагулопатии.

**Ген/экспрессия гена и биохимия.** Ген, кодирующий TF, состоит из 7 экзонов и 5 интронов. TF ( $M_r = 45$  кДа) является одноцепочечным гликопротеином, содержащим 263 аминокислотных остатка. Молекула имеет особую структуру, содержащую участки-модули.  $\text{NH}_2$ -концевой участок молекулы (с 1-го по 219-й остаток) содержит экстрацеллюлярный домен, который имеет две дисульфидные петли и N-связанную углеводную цепь у аспарагиновых остатков в позициях 11, 124 и 137. C-концевая дисульфидная петля необходима для осуществления TF-активности, но для этого нет необходимости в конформационных изменениях углеводной цепи. Трехмерная структура экстрацеллюлярного домена недавно была расшифрована. Он состоит из двух модулей (N-модуль и C-модуль), которые располагаются под углом  $125^\circ$  друг к другу. Два модуля имеют относительно широкую поверхность раздела, состоящую из тесно упакованных гидрофобных «ядер», включая почти 12 остатков. TF-остатки составляют обширный участок экстрацеллюлярного домена, который обеспечивает связь и противостояние «сторон угла» молекулы.

**Функция.** Тканевый фактор образует  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимый мембранно-связанный 1:1 комплекс с факторами VII/VIIa, который активирует факторы IX и X. TF связывается с фактором VII или VIIa с высокой avidностью. Связываясь с фактором VII, TF повышает степень его активации различными энзимами. В данном случае TF выступает в роли аллостерического регулятора, повышая каталитическую активность энзимов как в отношении небольших пептидов, так и макромолекулярных субстратов.

**Регуляция.** Тканевый фактор играет важнейшую, если не основную, роль как в генерации фактора VIIa, так и в его функционировании. Однако регуляция степени экспрессии тканевого фактора является в то же время и проявлением контроля внешнего пути свертывания. Первый уровень регуляции связан с наличием TF, обусловленным степенью экспозиции TF в результате эндотелиального повреждения. Как уже указывалось выше, экспрессия TF индуцируется также и агонистами стимуляции моноцитов и эндотелиальных клеток. Липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных микробов и воспалительные цитокины являются важнейшими индукторами TF-экспрессии. В противоположность двум другим цитокинам (IL-1 и TNF- $\alpha$ ), IL-4 и IL-13 оказывают защитное

действие и препятствуют TF-индукции липополисахаридом и IL-1. Второй уровень регуляции — это модуляция активности комплекса FVII/VIIa—TF, который повреждается в условиях фосфолипидного окружения. Хотя этот комплекс формируется на нейтральных фосфолипидных мембранах, он является относительно нефункционирующим по сравнению с комплексом, фиксированным на анионных мембранах, содержащих фосфатидилсерин, которые экспонируются после стимуляции агонистами. Отсюда следует, что TF-путь является более мощным инициатором коагуляции на поверхности стимулированных клеток по сравнению с поверхностями, экспонирующимися при повреждении тканей.

Третьим уровнем контроля является ингибция активности комплекса VIIa—TF ингибиторами протеиназ, где важную роль играют TFPI и комплекс AT III—гепарин.

#### 2.3.4. Фактор VIII (коагуляционный фактор VIII — фактор VIII:C; антигемофильный фактор)

Факторы VIII и vWF циркулируют в форме нековалентного комплекса (FVIII—vWF), 2% массы которого составляет фактор VIII. Долгое время этот комплекс считали одним белком, что внесло номенклатурную путаницу. Так, часть молекулы, ответственную за коагуляционную активность, аномальную у больных гемофилией А, называли коагуляционной частью фактора VIII (FVIII:C), а FVIII-связанный антиген (FVIII:Rag) называли vWF. В настоящее время установлено, что и FVIII:C, и vWF — два самостоятельных протеина, кодируемых разными генами и обладающих уникальной биологической активностью. FVIII функционирует как кофактор, усиливающий активацию фактора X. vWF выполняет транспортную функцию в отношении FVIII и играет важную роль в функции тромбоцитов. Концентрация FVIII в плазме 0,1 мкг/мл, однако она может повышаться при назначении вазопрессина. Время полужизни FVIII составляет 15 ч в присутствии vWF и соответственно уменьшается в его отсутствие. Врожденный изолированный дефицит FVIII является причиной гемофилии А, которая наследуется сцепленно с X-хромосомой и проявляется кровотечениями; ее заболеваемость составляет 2–3 мужчин на 10 тыс.

**Ген/экспрессия гена.** Ген, кодирующий фактор VIII, локализован на 10-й хромосоме, занимая 0,1% ее. Он состоит из 26 экзонов и 25 интронов. мРНК фактора VIII обнаружена в различных типах клеток и тканей. Она относительно избыточно представлена

в клетках печени, селезенки, лимфатических узлов и не выявляется в клетках циркулирующей крови и эндотелиальных клетках. Хотя гепатоциты считаются основным местом синтеза, вероятно, существуют и другие источники фактора VIII.

Фактор VIII ( $M_r = 330$  кДа) является одноцепочечным гликопротеином из 2332 аминокислот, синтезируемым в форме предшественника с сигнальным пептидом из 12 аминокислот. Аминокислотная последовательность фактора VIII гомологична таковой фактора V. Посттрансляционная модификация FVIII включает присоединение углеводов к аспарагину, серину и треонину и сульфатирование тирозиновых остатков. FVIII состоит из 3 типов доменов, расположенных в следующей последовательности от  $NH_2$ -конца: A1–A2–B–A3–C1–C2. Каждый A-домен включает до 350 аминокислотных остатков, около 30% которых гомологичны друг другу и медь-связывающему белку церулоплазмину. B-домен содержит 983 аминокислоты и 18 N-связанных гликозилированных участков. B-домен считается связующим участком. Он удаляется во время протеолитического процессинга фактора VIII в активную форму (FVIIIa). C-домены включают до 150 остатков, из которых 20% гомологичны друг другу.

Фактор VIII, полученный из плазмы или супернатантов клеточных культур, является гетеродимером, включающим тяжелую и легкую цепи, нековалентно связанные с участием иона металла. Гетерогенная тяжелая цепь от  $NH_2$ -конца содержит домены A1, A2 и варианты B-домена. Легкая цепь ( $M_r = 30$  кДа) от C-конца молекулы FVIII содержит короткий кислотный участок из доменов A3, C1 и C2.

Уже идентифицированы участки фактора VIII, отвечающие за связь с различными макромолекулами. Участок, ответственный за связь с vWF, локализован на протяжении 14 остатков в кислотном  $NH_2$ -концевом регионе легкой цепи FVIII. Сульфатирование Tug1680 в этом регионе важно для связывания с vWF.

Участки тяжелой (A2-домен) и легкой цепей фактора VIII участвуют в связывании с FIXa. FVIII и FVIIIa связываются с фосфолипидами. Связь FVIII с фосфатидил-содержащими мембранами обеспечивает C2-домен.

**Активация.** Воздействие фактора Ха или протромбина в каталитических количествах на комплекс FVIII–vWF ведет к активации FVIII до FVIIIa. Это происходит по принципу положительной обратной связи, так как FVIIIa усиливает активацию фактора X почти в 10 тыс. раз, в то время как фактор VIII самостоятельно таким эффектом не обладает. Максимальная активация FVIII происходит при кливаже трех пептидных связей: 2 связей в тяжелой цепи после Arg740 у C-конца A2-домена и Arg372 между A1- и A2-доменами, а также кливажа в легкой цепи после Arg1689.

Важность этих кливажей подтверждается у больных гемофилией А с мутацией остатков 372 или 1689; при этом имеет место нормальный уровень FVIII в плазме, однако активность его отсутствует. Активационный кливаж у Arg1689, в результате которого происходит отделение кислотного участка  $NH_2$ -конца легкой цепи, препятствует связыванию FVIII с vWF. Активность FVIII чрезвычайно лабильна и может спонтанно исчезать, что коррелирует с диссоциацией молекулы с образованием субъединицы с  $M_r = 43$  кДа и имеет место в физиологических условиях.

**Функция.** Фактор VIII является кофактором, который повышает степень фактор IXa-катализируемой активации фактора X. FVIIIa, связываясь с отрицательно заряженной мембраной, функционирует как высокоаффинный рецептор для фактора IX, формируя с ним комплекс 1:1. Эта связь почти в 100 раз прочнее, нежели только между фактором IXa и отрицательно заряженным фосфолипидом.

**Регуляция.** Важным аспектом регуляции FVIII является его взаимодействие с vWF, который пролонгирует время его полужизни, стабилизирует активность FVIII, повышает его восприимчивость к активации тромбином, ингибирует протеолитическую деградацию активированным протеином C, а также предотвращает связывание с отрицательно заряженными фосфолипидными пузырьками и активированными тромбоцитами.

Кофакторная активность диссоциированного фактора VIIa регулируется несколькими различными путями. Активность FVIIIa быстро падает при диссоциации одной из его субъединиц, если он не вовлечен в теназный комплекс, который обладает стабилизирующим эффектом. Этот комплекс регулируется путем инактивации APC, который осуществляет кливаж после Arg336 (в A1-домене) и Arg562 (в A2-домене); более поздний кливаж в большей степени корригирует с инактивацией. Таким образом, FVIIIa может также инактивироваться тромбином, фактором Ха и плазмином, хотя физиологическая значимость этих реакций до сих пор окончательно не ясна.

**2.3.5. Фактор V**

Фактор V является одноцепочечным гликопротеином, который присутствует в плазме и  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. FV представляет собой кофактор, структурно и функционально гомологичный фактору VIII.

Его активность повышается при ограниченном протеолизе тромбином, а также фактором Ха. Инактивируется же фактор Va в процессе APC-катализируемого протеолиза. Средняя концентрация FV в нормальной плазме 7 мкг/мл. Примерно 18–25% фактора в крови связаны с тромбоцитами. Время полужизни биологически активного FV — от 15 до 36 ч.

**Ген/экспрессия гена и биохимия.** Ген FV состоит из 25 экзонов и 24 интронов и локализован на 1-й хромосоме. Структура его весьма схожа со структурой гена FVIII. FV синтезируется гепатоцитами, лимфоцитами и мегакариоцитами.

Фактор V (M<sub>r</sub> = 330 кДа) является одноцепочечным гликопротеином из 2196 аминокислотных остатков и 13% углеводов, содержащих O-связанные и N-связанные олигосахариды. Отдельные тирозиновые остатки сульфатированы, что важно для активации FV тромбином. FV, будучи гомологичным фактору VIII, состоит из следующих доменов: A1–A2–B–A3–C1–C2. FV и FVa проявляют высокую аффинность и связываются с анионными фосфолипидными мембранами в присутствии ионов металлов. Связь с фосфолипидами обеспечивается NH<sub>2</sub>-концевым участком C2-домена.

**Активация.** Фактор V активируется фактором Ха или тромбином в Ca<sup>2+</sup>- и фосфолипид-зависимой реакции. Тромбин вызывает протеолиз молекулы FV после Arg709, Arg1018 и Arg1545 кливажа. Все три кливажа необходимы для полной экспрессии фактором Va кофакторной активности. FVa является гетеродимером, содержащим NH<sub>2</sub>-концевую тяжелую цепь (M<sub>r</sub> = 104 кДа) и C-концевую легкую цепь (M<sub>r</sub> = 74/71 кДа), которые ассоциированы в нековалентный, бивалентно-катионно-зависимый комплекс.

**Функция.** Фактор V является предшественником фактора Va и кофактором для активации FXa протромбина. Мембранно-связанный FVa функционирует как «рецептор» для фактора Ха, который обратимо связывается с ним в присутствии Ca<sup>2+</sup> с образованием стехиометрического комплекса в соотношении 1:1, называемого протромбиназным комплексом (см. выше Фактор X).

**Регуляция фактора Va и мутация FV Leiden.** Фактор Va инактивируется APC в реакции с обязательным участием Ca<sup>2+</sup> и отрицательно заряженных мембранных поверхностей и включает кливаж тяжелой цепи фактора Va после Arg306, Arg506 и Arg679. Будучи ассоциированным с фактором Ха в протромбиназном комплексе, фактор Va защищен от инактивации APC. Протеин S (кофактор APC) обладает небольшим

эффектом в отношении инактивации фактора Va активированным протеином C, однако он повышается в присутствии фактора Ха.

В 1993 г. Dahlback и соавт. обнаружили, что добавление APC к плазме пациентов с врожденной тромбофилией не вызывает ожидаемого удлинения времени свертывания. Такая резистентность к активированному протеину C («APC-resistance») оказалась связанной с точечной мутацией гена, кодирующего фактор V, в результате чего Arg506 в молекуле фактора V замещается на Gln с образованием FV Leiden. FV Leiden обладает нормальной прокоагулянтной активностью, однако значительно слабее инактивируется APC по сравнению с нормальным фактором V. Частота мутации FV Leiden составляет около 5% среди кавказской расы (у европейцев) и весьма вариабельна среди других этнических групп.

Фактор V Leiden является наиболее частым врожденным фактором риска тромбозов, как свидетельствуют последние исследования.

### 2.3.6. Фактор фон Виллебранда

Фактор фон Виллебранда — гликопротеин плазмы, который принимает участие как в процессе коагуляции, так и адгезии, и агрегации тромбоцитов. vWF необходим также для агрегации тромбоцитов в присутствии антибиотика ристомицина, в связи с чем его еще называют ристомициновым кофактором (фактор VIII:RCo). Концентрация vWF в плазме составляет около 10 мкг/мл. Врожденный дефицит vWF, «визитной карточкой» которого является удлинение времени кровотечения, относится к наиболее часто встречаемому генетически обусловленному расстройству гемостаза геморрагического характера. Заболеваемость болезнью Виллебранда наблюдается от 125 до 8000 на миллион в общей популяции.

**Ген/экспрессия гена и биохимия.** Ген, кодирующий vWF, локализован на 12-й хромосоме. Регуляторный участок его содержит типичную последовательность оснований TATA и CCAAT-последовательность для инициации транскрипции. Экспрессия vWF ограничена эндотелиальными клетками и мегакариоцитами — предшественниками тромбоцитов, в связи с чем vWF относят к эндотелий-специфическим маркерам. vWF находится внутри эндотелиальных клеток в высокоспециализированных органеллах, называемых тельцами Weibel—Palade, внутри α-гранул тромбоцитов, а также обнаружен в субэндотелиальной соединительной ткани.



Воздействие на эндотелий различных субстанций, включая тромбин, фибрин, гистамин, вазопрессин и протеин комплемента C5b-9, ведет к освобождению vWF из телец Weibel—Palade. Освобожденный vWF включает довольно большие мультимеры (Mг от  $10 \times 10^6$  до  $20 \times 10^6$ ), которые обладают высокой биологической активностью в отношении адгезии тромбоцитов.

Фактор фон Виллебранда является адгезивным гликопротеином, который циркулирует в крови в форме гетерогенного дисульфидно связанного мультимера из субъединиц с Mг = 250 кДа, начиная от димера (Mг = 500 кДа) и вплоть до полимера из 80 субъединиц (Mг =  $20 \times 10^6$  Да). vWF человека синтезируется в форме ргерго-vWF (Mг = 350 кДа), включающего сигнальную последовательность из 22 остатков, полипептид из 741 остатка и полипептид из 2050 остатков, который и представляет основную субъединицу зрелого протеина. ргерго-vWF состоит из 4 типов доменов в следующей последовательности: D1–D2–D'–D3–A1–A2–A3–D4–B1–B2–C1–C2. ргерго-vWF подвергается посттрансляционному процессингу, включающему протеолитическое удаление сигнального пептида и пропептида от NH<sub>2</sub>-конца. Пропептид (Mг = 100 кДа) состоит из D1–D2-доменов и присутствует в тельцах Weibel—Palade, где играет важную роль в мультимеризации димера vWF. vWF-пропептид был выделен из плазмы в комплексе с фактором VIII (FVIII—vWF) и назван фон Виллебранд-антигеном II.

Адгезивные свойства vWF обуславливают адгезию тромбоцитов в участке повреждения сосуда или в условиях сильного стресса. Адгезивные свойства vWF обусловлены наличием отдельных связующих комплексов участков молекулы для компонентов субэндотелия (как коллаген) и для мембранных протеинов GPIb и GPIIb/IIIa.

**Функция.** vWF осуществляет несколько функций в системе гемостаза, является прокоагулянтным протеином, который функционирует как транспортировщик фактора VIII и удлиняет время его полужизни в плазме, а также защищает FVIII от инактивации активированным протеином C и изменяет другие свойства FVIII. Кроме того, vWF является адгезивным протеином, который содействует образованию первичного тромбоцитарного сгустка, выступая в роли «моста» между тромбоцитами и макромолекулами субэндотелия. Хотя vWF в первую очередь связывается с коллагеном типа I субэндотелиального экстрацеллюлярного матрикса, связывание с другими молекулами, включая фибронектин и коллаген типа IV, также может быть весьма важным.

### 2.3.7. Тромбин (фактор IIa)

Тромбин является мультифункциональным энзимом, образующимся из протромбина в участке сосудистого повреждения. Он является конечным продуктом коагуляционного каскада, ответственным за образование и стабилизацию фибринового сгустка. Кроме того, тромбин способствует усилению коагуляционного пути через feed-back-активацию кофакторных протеинов, а также через активацию тромбоцитов. В то же время тромбин обладает отдельными эффектами на эндотелиальные клетки, препятствуя распространению сгустка от поврежденных участков на интактный эндотелий. Эти эффекты включают способность тромбина усиливать антикоагулянтные и профибринолитические свойства поверхности эндотелиальных клеток, а также стимуляцию синтеза эндотелиальными клетками и освобождение субстанций, обладающих способностью к вазодилатации и ингибции тромбоцитов. Помимо основной роли в процессе коагуляции, тромбин участвует в воспалительной и пролиферативной фазах клеточного ответа на повреждение и, таким образом, в заживлении тканей. Генерация и функция тромбина являются хорошо отрегулированными процессами. В случае повреждения контролирующего процесс образования тромбина механизмов возрастает риск возникновения венозных и артериальных тромбозов. Вдобавок к этому недавние исследования подтвердили, что тромбин вовлечен в процесс сосудистого повреждения при рестенозе после ангиопластики и при атеросклерозе.

**Эффекты на коагуляцию.** Тромбин является высокоспецифичным энзимом, биологическая активность которого зависит от функционально активных участков. Тромбин последовательно расщепляет связи между Arg16 и Gly17 и Arg14 и Gly15 в Aα- и Bβ-цепях фибриногена с освобождением фибринопептидов A и B из мономера фибрина. В результате происходит экспозиция участка мономера, необходимого для его спонтанной ассоциации с образованием сети для сгустка. С другой стороны, тромбин расщепляет одинарную связь в α-субъединице FXIII, который активизирует после этого транслутаминазу. FXIIIa катализирует образование γ-глутамил-ε-лизил пептида, образующего перекрестные связи между соседними фибрин-мономерами и между фибрином и α<sub>2</sub>-AP, фибронектином и другими молекулами экстрацеллюлярного матрикса, что механически укрепляет и защищает сгусток от диссоциации. Тромбин катализирует несколько реакций, ускоряя и потенцируя коагуляционный каскад, к которым относятся feed-back-актива-



ция кофакторных протеинов (факторы V, VIII), а также активация тромбоцитов. Тромбин является одним из самых сильных агонистов тромбоцитов, вызывающих секреторный ответ тромбоцитов с последующей их агрегацией. При этом происходит высвобождение содержимого гранул тромбоцитов, транслокация анионных фосфолипидов на поверхности тромбоцитов и генерация микрочастиц-derivатов тромбоцитов. Освобождение агониста аденозиндифосфата (АДФ) из  $\alpha$ -гранул и экспозиция отрицательно заряженных фосфолипидов на поверхности тромбоцитов, адгезированных в области сосудистого повреждения, способствуют усилению коагуляционного ответа. Более того, тромбин вызывает секрецию vWF из эндотелиальных клеток, который способствует адгезии тромбоцитов и повышает активность FVIII, способствуя усилению коагуляционного каскада локально.

Тромбин также оказывает разнообразные эффекты в отношении эндотелиальных клеток, модулируя коагуляционный ответ. Это особенно важно в отношении участков, соседних с поврежденным эндотелием, где эндотелий остается интактным. Тромбин стимулирует синтез эндотелиальными клетками ингибитора тромбоцитов — простаглицина (PGI<sub>2</sub>), который синтезируется как эндогенно, так и активированными тромбоцитами из арахидоновой кислоты. Тромбин также стимулирует высвобождение эндотелиальными клетками профибринолитического протеина — t-PA, равно как и его основного ингибитора — PAI-1, которые модулируют деградацию (расщепление) фибрина на поверхности клеток. Тромбин-стимулированные эндотелиальные клетки также продуцируют повышенное количество NO — мощного вазодилатора и ингибитора тромбоцитов. Тромбин связывает на эндотелиальных клетках трансмембранный протеин — тромбомодулин, «включающий» способность тромбина активировать протеин C с образованием активированного протеина C — важнейшего антикоагулянта и противовоспалительного энзима (см. п. «Протеин C»).

*Эффекты, связанные с репарацией ткани.* Сразу же после повреждения сосудистой стенки немедленно включается локализованный, интегрированный ответ тромбоцитов и коагуляционной системы, направленный на минимизацию кровопотери и повреждения ткани в короткий срок. Однако процессы заживления и репарации ткани длятся дольше и включают несколько фаз. Эти фазы включают:

- 1) повышенную сосудистую проницаемость и аккумуляцию клеток воспаления в области повреждения;

- 2) миграцию в область раны и пролиферацию гладкомышечных клеток, фибробластов и эндотелиальных клеток;
- 3) дифференцировку клеток и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса с целью восстановления тканевого повреждения.

Тромбин обладает множеством эффектов в отношении различных видов клеток, которые ответственны за нормальную репарацию тканей в ответ на повреждение. В считанные минуты тромбин вызывает усиление сосудистой проницаемости и индукцию эндотелиальными клетками адгезивных субстанций для лейкоцитов. Последнее обусловлено тромбин-индуцированной экспрессией протеина адгезии — P-селектина (GMP-140, PADGEM-протеин, CD62) — из секреторных гранул на поверхность эндотелиальных клеток, а также синтезом фактора активации тромбоцитов (PAF) и проадгезивного фосфолипида. Тромбин индуцирует моноцитарный и нейтрофильный хемотаксис, который может быть индуцирован как хемотаксическим доменом молекулы самого тромбина, так и способностью тромбина индуцировать синтез и освобождение из эндотелиальных клеток моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1). Тромбин также стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток и фибробластов, а также стимулирует синтез и освобождение тромбоцитарного фактора роста — митогена гладкомышечных клеток — эндотелиальными и гладкомышечными клетками.

*Роль тромбинового рецептора.* Тромбиновый рецептор (TR) идентифицирован в тромбоцитах, эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и фибробластах и опосредует многие клеточные эффекты тромбина. Тромбин-опосредованная активация клеток включает кливаж одинарной связи экстрацеллюлярного домена TR. В результате «обнажается» новый NH<sub>2</sub>-концевой лиганд, который инициирует внутриклеточный сигнал. TR может быть активирован синтетическим пептидным миметиком этого лиганда (TR-активирующий пептид), который обуславливает полноценный TR-опосредованный клеточный ответ. После тромбиновой активации TR клетка остается временно рефрактерной или десенситизированной к последующей стимуляции. Активированный TR интернализируется (обращается внутрь клетки) или восстанавливается на поверхности в различных соотношениях, в зависимости от типа клетки. TR-активирующий пептид способен воспроизводить полный спектр клеточного ответа, характерного для

тромбина. Большинство ответных реакций эндотелиальных клеток на тромбин также воспроизводит и TR-активирующий пептид, включая повышение трансэндотелиальной проницаемости, NO-опосредованную релаксацию сосудов, экспрессию селектина и адгезию лейкоцитов, продукцию простаглицина и высвобождение vWF. Возникает ли клеточный ответ непосредственно на действие тромбина или является следствием вторичного сигнала, инициированного агонистами, освобожденными из активированных клеток, в настоящее время неизвестно. Тем не менее вторичный ответ важен в процессе пролиферации тромбин-стимулированных клеток, где помимо TR-активации необходим также сигнал, индуцированный аутокринным фактором роста.

**Структура и функции тромбина.** Альфа-тромбин состоит из 36 остатков  $\alpha$ -цепи, дисульфидно связанной с  $\beta$ -цепью из 259 остатков. Бета-цепь содержит каталитический участок, гомологичный панкреатической сериновой протеиназе. АВЕ-энзимный участок молекулы тромбина важен для связывания тромбина с ТМ, TR и гирудином — специфическим ингибитором тромбина. Оккупация АВЕ вызывает конформационные изменения в каталитическом участке, тем самым изменяя тромбиновую специфичность. Тромбиновая хемотаксическая активность для моноцитов осуществляется участком молекулы между 334-м и 399-м остатками. Эта последовательность обладает активностью фактора роста. Тесная связь тромбина с гепарином осуществляется положительно заряженным участком молекулы, содержащим множество аргининовых остатков, расположенных перпендикулярно энзиматической поверхности.

**Регуляция тромбина.** Ингибитор сериновых протеиназ (серпин) АТ III является основным ингибитором тромбина, однако  $\alpha_2$ -m также играет определенную роль. Комплекс АТ III с тромбином быстро элиминируется из кровотока, как и другие серпин-энзимные комплексы, через печеночный рецептор-опосредованный путь. Протеиназа нексин I, обнаруженная на поверхности фибробластов и других экстравакулярных клеток, является мощным ингибитором тромбина, особенно в экстравакулярной среде. Степень ингибиции тромбина серпинами (АТ III, протеиназа нексин I) значительно увеличивается в присутствии кислых гликозаминогликанов, таких как гепарин и гепарансульфат. Ингибиция тромбина антитромбином III потенцируется также тромбомодулином (ТМ). Кроме того, ТМ участвует и в удалении тромбина путем интернализации комплекса ТМ—тромбин. С дру-

гой стороны, он связывается с экстрацеллюлярным матриксом и фибрином, которые служат своего рода резервуаром функционально активного тромбина, где он защищен от инактивации антитромбином III.

Таким образом, поскольку тромбин является ключевым ферментом, необходимым для тромбообразования, то одной из основных целей противотромботической терапии является либо ингибиция его эффектов, либо торможение образования тромбина за счет ингибирования других факторов свертывания, образование которых предшествует формированию тромбина.

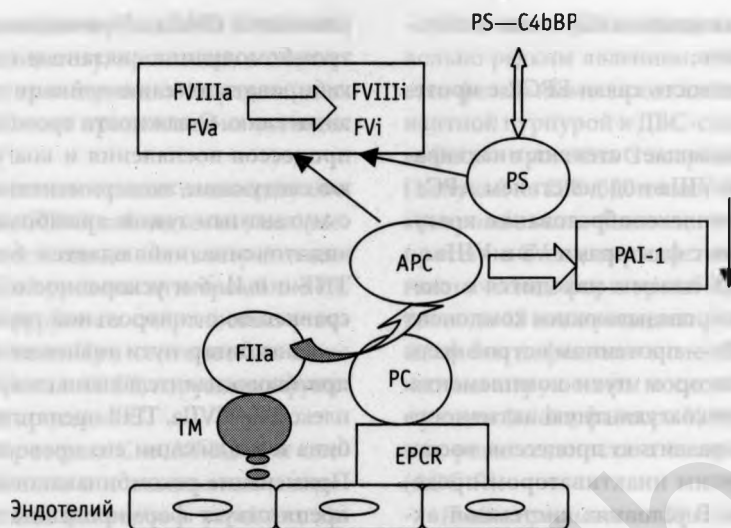
## 2.4. Антикоагулянтные протеины

### 2.4.1. Антикоагулянтный путь протеина С

Эндотелий представляет собой основную поверхность, где происходит активация пути протеина С. Путь протеина С является важнейшим компонентом антикоагулянтной системы организма и включает в свой состав тромбомодулин, протеины С и S, эндотелиальные рецепторы протеина С и APC — EPCR (рис. 2.3).

Физиологическая важность протеина С подтверждается уже тем, что более 50% генетических форм тромбофилии у пациентов в возрасте до 45 лет с рецидивирующими тромбозами обусловлены дефектами в системе протеина С. Гомозиготный дефицит протеина С является достаточно редким явлением и проявляется неонатальной пурпурой и развитием фатального синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома). Гетерозиготный дефицит протеина С встречается чаще и проявляется венозными тромбозами. Наиболее частым нарушением в системе протеина С является мутация FV Leiden, влекущая развитие состояния резистентности к APC. Важная роль активированного протеина С в регуляции коагуляции была установлена с помощью исследований, проведенных у бабуинов. Инфузия активированного протеина С у бабуинов с сепсисом предупреждает развитие гиперкоагуляции и смерть, в то время как его ингибиция моноклональными антителами приводит к развитию глубокого шока и гибели животных при использовании сублетальных доз LD10 *E. coli*.

Важнейшим антикоагулянтным фактором является тромбомодулин. Он представляет собой трансмембранный протеин, локализованный на поверхности эндотелиоцитов. Он выступает в качестве высокоаффинного рецептора тромбина, изменяет его кон-



**Рис. 2.3.** Антикоагулянтный путь протеина С:

APC — активированный протеин С; PS — протеин S; PC — протеин С; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; EPCR — эндотелиальный рецептор PC и APC; TM — тромбомодулин; C4bBP — белок, связывающий компонент комплемента C4b

формацию и снижает его прокоагулянтные свойства. Антикоагулянтная функция ТМ реализуется за счет следующих механизмов:

- 1) инактивации тромбина и уменьшения содержания его активной формы в плазме;
- 2) обеспечения эндоцитоза тромбина;
- 3) повышения восприимчивости связанного с ТМ тромбина к ингибции антитромбином III;
- 4) инициации антикоагулянтного пути протеина С с помощью комплекса ТМ—тромбин.

О важности тромбомодулина в регуляции гемостаза свидетельствуют следующие данные. Эндотелиальные клетки в области атеросклеротической бляшки экспрессируют меньшее количество тромбомодулина по сравнению с неповрежденными участками эндотелия. Это может приводить к усиленной продукции тромбина в пределах атеросклеротической бляшки и способствовать развитию тромботических осложнений.

Комплекс ТМ—тромбин способствует образованию активированного протеина С из плазменного предшественника — протеина С. Активность протеина С и APC повышается при их связывании со специфическими рецепторами на эндотелии — EPCR.

Активированный протеин С является сериновой протеиназой, обладающей антитромботическими и противовоспалительными свойствами. APC ингибирует факторы Va и VIIIa путем протеолиза, ограничивая тем самым генерацию двух ключевых энзимов процесса коагуляции — фактора Ха и тромбина. Ин-

тересно, что фактор V способен усиливать APC-обусловленную инактивацию фактора VIII, тогда как фактор Va такой способностью не обладает. При ДВС-синдроме наблюдается превращение большей части фактора V в активную форму Va. Это явление может выступать в качестве одного из механизмов, снижающих антикоагулянтные способности APC. В связи со способностью нейтрализовать PAI-1 APC может оказывать профибринолитическое действие. Эффект APC может быть непрямым: он препятствует фибринообразованию за счет ингибирования продукции тромбина.

Функциональные свойства системы протеина С неодинаковы в сосудах микроциркуляторного русла и в более крупных сосудах. Это объясняется различным содержанием ТМ и EPCR в зависимости от диаметра сосудов. Так, EPCR присутствует в малой концентрации на капиллярном эндотелии и в больших количествах обнаруживается на сосудах более крупного калибра, тогда как для ТМ установлена обратная зависимость.

EPCR обладает более высокой аффинностью к протеину С по сравнению с ТМ. Поэтому изменения концентрации протеина С в меньшей степени оказывают влияние на сосуды крупного калибра и играют значительную роль в микрососудистом тромбообразовании.

Для ингибирования факторов Va и VIIIa посредством APC требуется наличие кофактора — протеина S. Протеин S представляет собой ВКЗ гликопротеин

плазмы, но не является зимогеном. Протеин S обладает рядом важных свойств:

- 1) увеличивает аффинность связи EPCR с протеином C/APC;
- 2) в несколько раз повышает степень инактивации факторов Va и VIIIa под действием APC;
- 3) предотвращает комплексообразование коагуляционных энзимов с факторами Va и VIIIa.

Около 60% протеина S плазмы находится в связанном состоянии с белком, связывающим компонент комплемента C4b (C4bBP) — протеином острой фазы и отрицательным регулятором пути комплемента. C4bBP нейтрализует антикоагулянтную активность протеина S, способствуя развитию процессов воспаления и коагуляции. Другим инактиватором протеина S является тромбин. В условиях системной активации свертывающей системы при ДВС-синдроме такой эффект тромбина может существенно снижать активность пути протеина C. Уменьшение уровня протеина S также было отмечено при беременности и при приеме оральных контрацептивов.

Тромбин выполняет не только прокоагулянтную, но и антикоагулянтную функцию. Он связывается с ТМ на эндотелиальной поверхности, что приводит к превращению протеина С в активированную форму. Активированный протеин С совместно с протеином S переводят в неактивное состояние факторы VIIIa и Va. Активность протеина С многократно увеличивается при взаимодействии с его эндотелиальным рецептором. Кроме того, APC обладает профибринолитической активностью за счет ингибирования PAI-1.

Система протеина С также тесно связана с процессами коагуляции. Прокоагулянтное состояние в условиях синдрома системного воспалительного ответа может прогрессировать вследствие несостоятельности физиологических антикоагулянтных систем. Важнейшее значение при этом играет эндотелиальная дисфункция.

Тромбомодулин участвует в активации протеина С, обладающего антикоагулянтными и противовоспалительными свойствами, и активирует TAFI. Последний, являющийся прокарибоксипептидазой В, отщепляет терминальные лизиновые остатки от фрагментов фибрина, уменьшая интенсивность процессов фибринолиза. Он является важнейшим ингибитором компонента комплемента C5a и, таким образом, препятствует комплемент-опосредованному повреждению эндотелия. Также тромбомодулин связывает тромбин, блокируя формирование фибрина, активацию тромбоцитов и рецепторов, активируемых про-

теиназами (PARs). Противовоспалительное действие тромбомодулина связано и с его способностью ингибировать адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию. О важности тромбомодулина в регуляции процессов воспаления и коагуляции свидетельствуют следующие экспериментальные данные: у мышей с мутантным геном тромбомодулина при введении эндотоксина наблюдается более высокий уровень TNF- $\alpha$  и IL-6 и ускоренное образование тромбов по сравнению с контрольной группой.

Ингибитор пути тканевого фактора тоже обладает противовоспалительными свойствами. Ингибируя комплекс TF—FVIIa, TFPI препятствует образованию тромбина и реализации его провоспалительных эффектов. Применение рекомбинантного TFPI в высоких дозах препятствует формированию тромбина при сепсисе. Однако физиологических доз TFPI недостаточно для модулирования коагуляции при системном воспалении.

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о значении протеина С не только для регуляции процессов коагуляции, но и в качестве важнейшего модулятора воспалительного ответа. Так, у крыс с дефицитом протеина С наблюдается более выраженная воспалительная реакция на введение эндотоксина и увеличивается риск летальных исходов, тогда как введение протеина С приводит к уменьшению тяжести органных нарушений и снижению уровня смертности. APC понижает экспрессию цитокинов и активность лейкоцитов у крыс с эндотоксинемией.

Противовоспалительный эффект APC объясняется его способностью ингибировать генерацию тромбина и его взаимодействие с PARs. Кроме того, APC конкурирует с тромбином за связывание с PARs. Таким образом, APC препятствует реализации провоспалительных и прокоагулянтных эффектов тромбина, являющихся ключевыми причинами развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО). Противовоспалительное действие APC связано с его способностью ингибировать продукцию моноцитами TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и E-селектин-опосредованную адгезию лейкоцитов к активированным эндотелиоцитам. Противовоспалительный эффект протеина С опосредован его связыванием с рецептором EPCR. По структуре он гомологичен CD1. При взаимодействии с протеином С EPCR ингибирует транслокацию NF- $\kappa$ B в ядро и, следовательно, предотвращает синтез цитокинов и молекул адгезии. EPCR также снижает экспрессию тканевого фактора на митохондриях при стимуляции эндотоксином и инги-

бирует апоптоз эндотелиоцитов. Комплекс EPCR—PC может подвергаться эндоцитозу, проникать в клеточное ядро и регулировать транскрипцию определенных генов. Однако значение этого процесса пока остается неизвестным.

*Изменения функции естественных антикоагулянтов при воспалении.* При ССВО наблюдается уменьшение активности всех естественных антикоагулянтных систем организма. Низкий уровень антитромбина III, протеинов С и S коррелирует со смертностью у пациентов с ДВС-синдромом. При септическом шоке выявляется снижение уровня АТ III, нарушение функционирования системы протеина С.

Снижение уровня протеина С и АТ III при системном воспалении связано с повышенным потреблением антикоагулянтных факторов в условиях активации коагуляционного каскада, с их разрушением под действием эластазы — продукта активированных нейтрофилов, а также с нарушением их синтеза, что является проявлением негативной острофазовой реакции при воспалении. Уменьшение активности системы протеина С при ССВО происходит еще и вследствие снижения экспрессии EPCR на эндотелии под действием провоспалительных цитокинов. Нарушение биологических функций системы протеина С наблюдается также за счет снижения количества тромбомодулина на эндотелии. Это связано с усилением интернализации и ингибирования транскрипции ТМ под действием эндотоксина и провоспалительных медиаторов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ). Кроме того, при воспалении продукты активированных нейтрофилов снижают активность ТМ за счет окисления и его протеолитической деградации под действием эластазы. В результате протеолиза ТМ на сосудистом эндотелии в крови и в моче человека при различных патологических состояниях обнаруживается растворимый ТМ. Растворимый ТМ расценивается как маркер эндотелиального повреждения и ассоциированного с ним тромбоза, а также как доклинический маркер гестоза.

Протеин С совместно с протеином S и тромбомодулином являются составляющими тромбин-иницируемого пути протеина С, важного регулятора коагуляционного каскада, функционирующего по принципу отрицательной обратной связи. Концентрация протеина С в плазме составляет 4 мкг/мл. Время полужизни 8–10 ч, что относительно мало по сравнению с ВКЗ прокагулянтными протеинами. Это несоответствие во времени жизни лежит в основе транзиторного гиперкоагуляционного состояния, индуцированного непрямыми антикоагулянтами.

Гомозиготный дефицит протеина С, будучи довольно редким явлением, в отсутствие лечения является фатальным и проявляется неонатальной фульминантной пурпурой и ДВС-синдромом. Гетерозиготный дефицит протеина С встречается относительно чаще (1 случай на 200–300 человек) и проявляется венозными тромбозами. Физиологическая важность системы протеина С подтверждается уже тем, что более 50% генетических форм тромбофилии у пациентов в возрасте до 45 лет с рецидивирующими тромбозами обусловлены дефектами в системе протеина С. Наиболее частым нарушением в системе протеина С является мутация Leiden фактора V, влекущая развитие состояния резистентности к активированному протеину С (APC-R).

*Ген/экспрессия гена.* Ген протеина С состоит из 9 экзонов и 8 интронов и локализован на 2-й хромосоме.

Протеин С синтезируется в печени в форме одноцепочечного предшественника с последующим превращением в зрелую двухцепочечную форму, которая преобладает в плазме. Человеческий протеин С является гликопротеином (содержит около 23% углеводов), состоящим из NH<sub>2</sub>-концевой легкой цепи из 155 остатков (M<sub>r</sub> = 21 кДа), дисульфидно связанной с тяжелой цепью из 262 остатков (M<sub>r</sub> = 41/38 кДа). Легкая цепь состоит из Gla-домен/гидрофобного участка и двух EGF-доменов. Тяжелая цепь включает участок активационного пептида и SP-домен. Две формы протеина С, обозначаемые как  $\alpha$  и  $\beta$ , являются вариантами гликозилирования:  $\alpha$ -протеин С гликозилируется у Asn97 в легкой цепи и у Asn234, Asn299 и Asn315 в тяжелой цепи. У  $\beta$ -протеина С отсутствует углевод у Asn315, в остальном же он полностью идентичен  $\alpha$ -протеину С. Оба протеина (С и APC) обратимо связываются с фосфолипидными мембранами в присутствии Ca<sup>2+</sup>, что вызывает конформационные изменения в Gla-домен/гидрофобном участке.

*Активация.* Протеин С может активироваться тромбином, фактором Ха, активатором фактора X из яда гадюки Рассела и некоторыми ядами других рептилий. В процессе активации протеина С происходит кливаж между Arg167 и Ile168 с освобождением додекапептида из NH<sub>2</sub>-концевого участка тяжелой цепи. Как уже указывалось выше, ТМ, присутствующий на поверхности эндотелия, повышает способность тромбина активировать протеин С с образованием APC.

*Функция.* APC является сериновой протеиназой, обладающей антитромботическими и противовоспалительными свойствами. APC инактивирует факторы VIIa, Va путем ограниченного протеолиза, ингиби-

руя тем самым генерацию двух ключевых энзимов — фактора Ха и тромбина. Эти реакции усиливаются в присутствии  $\text{Ca}^{2+}$ , анионных мембран и протеина S. APC усиливает лизис сгустка, что является также проявлением его антитромботических свойств. Такой профибринолитический эффект может быть связан со способностью APC нейтрализовать PAI-1 — ингибитор t-PA. Профибринолитический эффект APC может быть и непрямым — в результате способности APC ингибировать продукцию тромбина, который активирует прокарбокисептидазу плазмы — ингибитор фибринолиза. Кроме того, APC проявляет противовоспалительный эффект, блокируя эндотоксин-индуцированную коагулопатию, шок и лейкоцитарную аккумуляцию в легких в экспериментах *in vivo*. Противовоспалительный эффект APC обусловлен функциональной активностью участка, независимо от антикоагулянтной активности. Хотя этот механизм еще не выяснен, противовоспалительный эффект может быть связан со способностью APC ингибировать продукцию моноцитами воспалительного цитокина TNF- $\alpha$  и ингибировать E-селектин-опосредованную адгезию лейкоцитов к стимулированным эндотелиальным клеткам. Недавно был идентифицирован и клонирован новый эндотелиальный рецептор для протеинов (EPCR), который связывает с высокой аффинностью как APC, так и протеин С. Второй рецептор, отличный от EPCR, присутствует на поверхности мононуклеарных фагоцитов и может быть вовлечен в ингибиторный эффект APC в отношении моноцитов.

В норме активность системы протеина С для обеспечения нормального гемостаза довольно невысока. Активация протеина С является важнейшим защитным механизмом в ответ на тромбогенный стимул, что подтверждено в экспериментах с использованием антипротеин С моноклональных антител на модели животных.

**Регуляция.** Система протеина С может контролироваться по принципу механизма отрицательной обратной связи, включая как регуляцию активации протеина С, так и ингибицию APC-активности. Как уже указывалось, активация протеина С может регулироваться ТМ-активностью на поверхности эндотелиальных клеток, которая, в свою очередь, также модулируется различными механизмами. Кроме того, APC-активность (время полужизни в плазме около 20 мин) нейтрализуется путем образования комплексов с несколькими протеиназными ингибиторами и удаляется из кровотока, минуя печень. APC в первую очередь ингибируется ингибитором протеина С (PAI-1), а также  $\alpha_1$ -PI и  $\alpha_2$ -m, во вторую очередь.

**Протеин S**, являясь ВКЗ протеином плазмы, в то же время не является зимогеном. Врожденный дефицит протеина S, подобно дефициту протеина С, характеризуется тромботическими клиническими проявлениями. *In vitro* протеин S функционирует как кофактор, повышающий инактивацию APC факторов VIIa, Va. Тем не менее антитромботическая функция протеина S этим не ограничивается и изучение его функций продолжается. Концентрация протеина S в плазме составляет 20–25 мкг/мл, а время полужизни — 42 ч. Уровень протеина S снижается во время беременности и при приеме оральных контрацептивов.

**Ген/экспрессия гена.** Протеин S кодируется двумя генами, локализованными на 3-й хромосоме. Ген, отвечающий за экспрессию  $\alpha$ -протеина S, содержит 15 экзонов и 14 интронов. Ген протеина S гомологичен экзонам II–VIII и 3'-нетранслируемому участку. Протеин S синтезируется гепатоцитами и клетками невральнoй опухоли. Протеин S (Mr = 69 кДа) является одноцепочечным гликопротеином, содержащим 7% углеводов. Он синтезируется в форме предшественника, содержащего сигнальный пептид, пропептид и полипептид из 635 остатков, соответствующей зрелой форме молекулы. Протеин S состоит из Gla-домена, тромбин-сенситивного участка, четырех EGF-доменов и C-терминального домена, гомологичного человеческому секс-гормон-связывающему глобулину. Связывание протеина С с С4bBP опосредуют два дискретных участка в С-концевой половине молекулы протеина S.

**Функция.** Протеин S повышает степень инактивации факторов VIIa, Va активированным протеином С путем связывания APC с этим мембранно-связанным кофактором. Кроме того, последние исследования *in vitro* показали, что протеин S ингибирует теназу и протромбиназу независимо от APC, хотя физиологическое значение этой находки неясно. Вдобавок к антикоагулянтным свойствам протеин S обладает митогенной активностью и стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток аорты в культуре клеток. Это послужило основой гипотезы, что протеин S может участвовать в пролиферации интимальных гладкомышечных клеток при атерогенезе и после ангиопластики.

**Регуляция.** Существует по крайней мере два механизма регуляции протеина S. Как уже отмечалось, около 60% протеина S плазмы находится в связанном состоянии с С4bBP с образованием комплекса 1:1. Хотя это взаимодействие не влияет на эффект С4bBP, последний нейтрализует антикоагулянтную актив-

ность протеина S и тем самым способствует провоспалительной и прокоагулянтной активности. С другой стороны, тромбин множественно расщепляет протеин S внутри дисульфидной петли, инактивируя тем самым его APC-кофакторную активность.

**Тромбомодулин (ТМ)** является трансмембранным протеином, локализованным на поверхности эндотелиальных клеток, выполняющим антикоагулянтную функцию и участвующим в нормальной тромборезистентности сосудистой стенки. ТМ является высокоаффинным рецептором для тромбина. Комплекс ТМ—тромбин инициирует протеин С-антикоагулянтный путь. Кроме того, ТМ снижает прокоагулянтные свойства тромбина и может участвовать в его «эндоцитозном катаболизме». ТМ-активность на поверхности эндотелиальных клеток снижается под действием воспалительных цитокинов, которые могут участвовать в прокоагулянтном изменении состояния эндотелия, характерного для воспаления. Интересен тот факт, что ТМ-экспрессия широко представлена в процессе развития плода, а делеция ТМ-гена обеих аллелей ведет к внутриутробной гибели плода у мышей еще до развития у него сердечно-сосудистой системы. Это указывает на возможную роль ТМ в развитии млекопитающих.

**Ген/экспрессия гена и биохимия.** Ген ТМ локализован на 20-й хромосоме и характеризуется отсутствием интронов. Экспрессия ТМ ограничена эндотелиальными клетками сосудов, кроме того, ТМ экспрессируется на нейтрофилах, тромбоцитах и экстравакулярных клетках, включая синовиальные клетки, чешуйчатые эпителиальные клетки нормального эпителия. ТМ-активность на поверхности эндотелиальных клеток снижают IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , а повышают ее дибутирил-цАМФ и некоторые другие субстанции.

Тромбомодулин синтезируется в форме предшественника, состоящего из сигнального пептида (18 остатков) и полипептидной цепи (575 остатков), соответствующей зрелой форме ТМ. ТМ состоит из 5 типов доменов в следующей последовательности от NH<sub>2</sub>-конца: лектиноподобный домен, шесть EGF-доменов, серин/треониновый домен, мембранно-связующий участок и короткий цитоплазматический хвост. Существуют две формы ТМ, которые отличаются локализацией хондроитинсульфатных цепей в серин/треониновом участке. Домены EGF4–EGF6 совместно с хондроитинсульфатными участками необходимы для оптимального связывания тромбина и усиления катализируемой тромбином активации протеина С. Для связывания с тромбином необходим минимум

структуры тромбомодулина — дисульфидная петля в пятом EGF-домене.

ТМ вызывает по крайней мере два конформационных изменения в молекуле тромбина. Мембранно-связанный комплекс ТМ—тромбин взаимодействует с несколькими участками молекулы протеина С, включая его Gla- и EGF-домены, кластер из трех основных остатков вблизи активационной связи и Ca<sup>2+</sup>-связывающую петлю в SP-домене.

**Функция.** ТМ функционирует как высокоаффинный рецептор для тромбина, связываясь с ним в стехиометрическом соотношении 1:1. Тромбин, связанный с ТМ, обладает измененными функциональными свойствами, включая снижение способности удалять фибринопептиды из фибриногена, активировать фактор V, тромбоциты и повышение способности превращать протеин С в APC Ca<sup>2+</sup>-зависимым способом, а также повышение его восприимчивости к ингибции антитромбином III. Таким образом, ТМ служит своеобразным «переключателем», который превращает тромбин из прокоагулянтного энзима в антикоагулянтный. Молекулярный базис этого ТМ-индуцированного «переключения» специфичности тромбина обеспечивают стерический и аллостерический эффекты. ТМ ингибирует прокоагулянтную активность тромбина, оккупируя его ABE-участок, блокируя тем самым его доступ к тромбиновым рецепторам фибриногена и тромбоцитов. Способность ТМ повышать тромбин-индуцированную активацию протеина С и ингибцию антитромбином III тромбина является результатом ТМ-индуцированных конформационных изменений в активном участке тромбина. ТМ, равно как и его комплекс с тромбином, не является статическим компонентом мембраны эндотелиальной клетки и подвергается эндоцитозу. Этот процесс не зависит от цитоплазматического домена и может участвовать в удалении тромбина из кровотока.

**Регуляция.** Существует несколько возможных механизмов регуляции ТМ-активности на поверхности клеток, хотя их значение *in vivo* до конца не выяснено. Как уже отмечалось, ТМ-экспрессия снижается под действием эндотоксина и воспалительных цитокинов. При воспалении продукты активации нейтрофилов также могут инактивировать ТМ различными путями, включая окисление метиониновых остатков и протеолитическую деградацию эластазой. Действительно, растворимый ТМ обнаружен в плазме и моче человека, куда он попадает в результате протеолитической деградации ТМ на сосудистой эндотелии. Растворимый ТМ, уровень которого повышается при различных патологических состояниях, расценивается



как маркер эндотелиального повреждения и ассоциированного с ним тромбоза, а также, в последние годы, как маркер (доклинический) гестоза.

#### 2.4.2. Антикоагулянтные протеины — ингибиторы протеиназ

Альфа<sub>2</sub>-макрोगлобулин ингибирует широкий спектр протеиназ, обладающих различными субстратными особенностями и каталитическими механизмами.

Процесс ингибции происходит, образно говоря, путем «заманивания» протеиназ на «наживку». Область «наживки» в молекуле α<sub>2</sub>-т состоит из кливажных участков для различных протеиназ. Протеолиз в области «наживки» ведет к образованию физической и химической «ловушки» для протеиназ, которые тем не менее сохраняют функционально активный участок с ограниченной доступностью. Таким образом, в отличие от серпиновых ингибиторов, которые прямым образом инактивируют протеиназу — мишень, в данном случае процесс ингибции происходит сложнее.

**Ген/экспрессия гена и биохимия.** Ген α<sub>2</sub>-т включает 36 экзонов и 35 интронов и локализован на 12-й хромосоме. α<sub>2</sub>-т синтезируется в печени в форме про-α<sub>2</sub>-т, который содержит сигнальный пептид из 23 остатков и полипептид, соответствующий зрелой форме α<sub>2</sub>-т. α<sub>2</sub>-т (M<sub>r</sub> = 735 кДа) является тетрамером, состоящим из 4 идентичных субъединиц (M<sub>r</sub> = 180 кДа), каждая из которых — одноцепочечный гликопротеин из 1451 аминокислотного остатка. α<sub>2</sub>-т образует нековалентную связь с двумя дисульфидно связанными димерами (M<sub>r</sub> = 360 кДа). Каждая субъединица содержит область «наживки» («bait»-участок) из 45 остатков, которая экспонирована на их поверхности, и внутреннюю тиол-эфирные связи между Cys949 и Glu952. Протеолитический кливаж «bait»-участка ведет к активации тиол-эфирные связи и конформационному изменению молекулы. В итоге эти процессы ведут к стерическому присоединению протеиназы и, в большинстве случаев, к ковалентному связыванию с α<sub>2</sub>-т через ε-лизил-γ-глутамил изопептидную связь.

В результате «пойманная в ловушку» протеиназа становится недоступной для макромолекулярных субстратов, ингибиторов и антител, однако сохраняет способность реагировать с небольшими субстратами и ингибиторами. В результате конформационных изменений в α<sub>2</sub>-т также экспонируется рецептор-распознаваемый участок в С-концевом домене, который распознается рецепторами различных клеток, включая фибробласты, макрофаги и гепатоциты.

**Функция.** Хотя α<sub>2</sub>-т *in vitro* ингибирует все классы протеиназ, физиологические мишени α<sub>2</sub>-т до конца не выяснены. До сих пор не наблюдалось ни одного клинического проявления, связанного с выраженным дефицитом α<sub>2</sub>-т. В основном α<sub>2</sub>-т играет роль в совместной ингибции с серпинами (см. ниже) тромбина, калликреина и плазмина. Полагают, что α<sub>2</sub>-т является ингибитором «в запасе», поскольку его взаимодействие с различными протеинами и важность возрастают при врожденном или приобретенном дефиците основных ингибиторов обеих протеиназ. Комплекс α<sub>2</sub>-т быстро удаляется из кровотока эндоцитным протеином, связанным с α<sub>2</sub>-т-рецептором и рецептором липопротеина низкой плотности (ЛПНП). Активированный α<sub>2</sub>-т также взаимодействует с различными факторами роста и цитокинами, включая TGF-β, IL-1β, IL-6, кислый фактор роста фибробластов, основной фактор роста фибробластов, TNF-α и IL-2. Хотя молекулярные детали и физиологическое значение этих взаимодействий находятся в стадии изучения, возможно α<sub>2</sub>-т играет дополнительную роль в модуляции иммунной системы.

#### Семейство ингибиторов серпиновых протеиназ (серпины)

Большинство ингибиторов, регулирующих протеиназную активность как в крови, так и в окружающих тканях, относятся к семейству ингибиторов серпиновых протеиназ (серпинам), которые произошли от общего гена путем дивергенций еще 500 млн лет назад. Серпины связываются с мишенями — различными серпиновыми протеиназами, вовлеченными в процесс коагуляции, фибринолиза, комплемента, воспаления и регенерации тканей.

Серпины циркулируют в плазме в форме одноцепочечных гликопротеинов с M<sub>r</sub> до 60 кДа. Хотя их концентрация в плазме весьма вариабельна, в сумме они составляют около 10% всех протеинов плазмы.

**Альфа<sub>1</sub>-ингибитор протеиназ (α<sub>1</sub>-PI)** является, по-видимому, одним из самых филогенетически ранних представителей серпинов. Другие представители семейства схожи по структуре с α<sub>1</sub>-PI, однако содержат дополнительные последовательности у NH<sub>2</sub>- (AT III, кофактор гепарина II — HC II, C1INH) или С-концов (α<sub>2</sub>-AP). Пять серпинов (AT III, HC II, ингибитор протеиназ С, PAI-1 и PN-1) связывают сульфатированные гликозаминогликаны (GAG), такие как гепарин и гепарансульфат, которые значительно усиливают ингибцию протеиназ-мишеней. α<sub>1</sub>-PI и PAI являются также реактантами острой фазы, уровень которых возрастает при остром воспалении.



Альфа<sub>1</sub>-PI, или α<sub>1</sub>-антитрипсин, является наиболее широко представленным в плазме серпином, концентрация его составляет от 1,5 до 3,5 мкг/мл. α<sub>1</sub>-PI в основном синтезируется гепатоцитами и в меньшей степени моноцитами и макрофагами. α<sub>1</sub>-PI является реактантом острой фазы: в острую фазу воспаления его концентрация возрастает в 2–4 раза. Время полужизни α<sub>1</sub>-PI в кровотоке — 6 дней.

**Ген/экспрессия гена и биохимия.** Ген, кодирующий α<sub>1</sub>-PI, расположен на длинном плече 14-й хромосомы и состоит из 7 экзонов и 6 интронов. Транскрипция гена происходит в макрофагах и гепатоцитах. Интерлейкин-6 повышает экспрессию α<sub>1</sub>-PI в мононуклеарных фагоцитах и клетках гепатомы и является таким образом основным медиатором α<sub>1</sub>-PI в острую фазу воспаления. α<sub>1</sub>-PI является одноцепочечным гликопротеином (Mr = 53 кДа) из 354 остатков и содержит 12% углеводов, а также незначительное количество дисульфидных связей, и его единственный цистеин обычно связывается с сульфгидрильным соединением — цистеином или глутамином. Связь реактивного участка Met358–Ser359 подвергается действию сериновых протеиназ-мишеней. Тем не менее гораздо чаще инактивация происходит не за счет кливажа этой связи, а за счет образования стабильного 1:1 комплекса между α<sub>2</sub>-m и протеиназой, в котором инактивируются оба участка. Связь реактивного участка является критической детерминантой серпиновой специфичности. Это хорошо демонстрируется на примере мутации α<sub>2</sub>-m Pittsburg, где метионин заменяется на аргинин. В результате образуется более эффективный ингибитор тромбина, что ведет к фатальным кровотечениям.

Структура α<sub>1</sub>-PI, подвергшегося кливажу, была впервые изучена в 1984 г. и использована в качестве модели структуры других серпинов. Было установлено, что кливаж молекулы α<sub>1</sub>-PI с образованием реактивного участка ведет к конформационным изменениям. Серпины, подвергшиеся кливажу, обладают более стабильной структурой, чем их нативные (не кливированные) формы.

**Функция и регуляция.** Основную физиологическую роль α<sub>1</sub>-PI проявляет в легочной ткани, где ингибирует протеиназы эластазу и катепсин G, высвобождающиеся из азурофильных гранул активированных нейтрофилов. Это защищает эластичные волокна легочных альвеол от избыточной деградации. Врожденный или приобретенный дефицит α<sub>1</sub>-PI сопровождается легочной эмфиземой. α<sub>1</sub>-PI инактивируется химическими оксидантами, а также реактивным кис-

лородом фагоцитарного происхождения, в результате чего метионин реактивного участка окисляется в метионин-сульфоксид. α<sub>1</sub>-PI инактивируется также некоторыми несериновыми протеиназами, такими как тиоловая протеиназа катепсин В и металлопротеиназа, выделяемая *Pseudomonas aeruginosa*; которые расщепляют связь реактивного участка ингибитора, который в данной ситуации является субстратом. α<sub>1</sub>-PI ингибирует факторы XIa, Ха и APC, особенно в условиях, когда уровень основных ингибиторов этих факторов снижается.

**Антитромбин III** является важным ингибитором тромбина и некоторых других коагуляционных энзимов. Степень ингибиции энзимов антитромбином III в высокой степени зависит от наличия анионных GAG, таких как гепарин и гепарансульфат, который представлен на сосудистом эндотелии. Поэтому АТ III также обозначают как антитромбиновый кофактор гепарина или кофактор гепарина. Концентрация АТ III в плазме около 125 мкг/мл, время полужизни от 61 до 72 ч. Кроме того, АТ III обнаружен на микрососудистом эндотелии, где он связан с GAG. Врожденный дефицит АТ III является редким аутосомно-доминантным расстройством, с которым связаны рецидивирующие венозные тромбозы и легочная эмболия. Заболеваемость дефицитом АТ III в общей популяции колеблется от 1:50 до 1:5000.

**Ген/экспрессия гена.** Ген, кодирующий АТ III, состоит из 7 экзонов и 6 интронов и локализован на 1-й хромосоме. АТ III синтезируется в печени в форме предшественника, состоящего из сигнального пептида (32 аминокислотных гидрофобных остатка) и полипептида, соответствующего зрелой форме.

Антитромбин III является одноцепочечным гликопротеином (Mr = 58 кДа) из 432 остатков и 9% углеводов. Существуют два варианта гликозилирования АТ III в плазме. Основная форма, обозначаемая как АТ IIIα, имеет олигосахаридную цепь у каждого из четырех N-гликозилированных участков. АТ IIIβ, который составляет 5–10% от всего АТ III плазмы, имеет лишь одну олигосахаридную цепь у Asn135 и обладает большей аффинностью к гепарину по сравнению с АТ IIIα. Протеиназы «атакуют» АТ III в реактивном участке (связь Arg393–Ser394) вблизи C-конца. Трехмерная структура молекулы как АТ IIIα, так и АТ IIIβ при этом испытывает конформационные изменения. Гепарин при этом связывается с положительно заряженными участками лизиновых и аргининовых остатков в области NH<sub>2</sub>-конца АТ III. Гепарин усиливает ингибицию АТ III протеиназ, выступая в роли

катализатора. Механизм этого взаимодействия интенсивно изучается в настоящее время. Важными аспектами механизма действия гепарина являются способность гепарина вызывать конформационные изменения в реактивном участке АТ III, а также способность связываться с протеиназой-мишенью, и тем самым усиливать образование комплекса протеиназа—гепарин—АТ III.

**Функция.** Антитромбин III является основным физиологическим ингибитором большинства коагуляционных энзимов, включая факторы IXa, Xa и тромбин. Гепарин повышает степень ингибиции АТ III этих энзимов в несколько тысяч раз, кроме того, в присутствии гепарина ингибиция калликреина и фактора XI антитромбином III становится значительной. Комплекс АТ III с различными протеиназами быстро удаляется из кровотока (см. «Регуляция тромбина») через печеночный рецептор-опосредованный путь, в котором задействованы LPR-рецепторы и рецепторы серпин-энзимного комплекса. Кроме того, комплекс АТ III—тромбин связывает витронектин с экспозицией гепарин-связывающего участка, который способствует образованию комплекса витронектин—АТ III—тромбин с эндотелиальными клетками, где происходит его транслокация и депозиция в интактной форме в экстрацеллюлярном матриксе.

**C1-ингибитор эстеразы (C1INH).** Сериновый C1INH является важным модулятором воспалительного процесса наряду с ингибицией энзимов коагуляции и пути комплемента. Концентрация C1INH в нормальной плазме составляет 100 мкг/мл. Изолированный врожденный дефицит C1INH проявляется ангиоотеком.

**Ген/экспрессия гена.** Ген C1INH локализован на 11-й хромосоме. Основным местом синтеза C1INH является печень, хотя в достаточном количестве плазменная концентрация C1INH пополняется и за счет синтеза его в других местах. Так, тканевые макрофаги (купфферовы клетки) способны экспрессировать C1INH, что регулируется  $\gamma$ -интерфероном.

**Биохимия и функция.** C1INH является одноцепочечным высокогликозилированным гликопротеином (M<sub>r</sub> = 104 кДа), содержащим 35% углеводов. C1INH является основным ингибитором активированных контактных факторов, включая фактор XIIa, фрагмент фактора XIIa и калликреин. Только если фактор XIIa связан с активирующей поверхностью, он защищен от ингибиции C1INH. На активность C1INH гепарин не влияет. Однако, хотя C1INH является основным ингибитором фактора XIa в плазме, в присутствии

гепарина увеличивается инактивация фактора XIa антитромбином III. C1INH является единственным ингибитором C1- и C1s-активных субкомпонентов классического пути комплемента. В модели эндотоксического шока у собак C1INH предотвращает активацию контактной системы и легочной дисфункции.

**Ингибитор протеина C (PCI).** Ингибитор PC (также называется ингибитором активатора плазминогена-3) является относительно неспецифическим серпином и основным ингибитором антикоагулянта APC. PCI ингибирует также некоторые другие прокоагулянтные энзимы, равно как и фибринолитический энзим урокиназу. Концентрация PCI в плазме составляет 5 мкг/мл. PCI обнаружен в относительно высоких концентрациях в семенной жидкости, где может быть вовлечен в регуляцию активности протеиназы спермы — акрозина. Время полужизни PCI около 23,4 ч, а время полужизни комплекса PCI—APC намного меньше и составляет 20 мин, после чего последний удаляется из кровотока.

**Ген/экспрессия гена и биохимия.** Ген, кодирующий PCI, состоит из 5 экзонов и 4 интронов. Он физически связан с генами, кодирующими 3 других серпина (включая  $\alpha_1$ -PI) на 14-й хромосоме. PCI синтезируется печенью, а также цилиндрическими клетками почек и клетками мужской репродуктивной системы.

PCI является одноцепочечным гликопротеином (M<sub>r</sub> = 57 кДа) из 387 аминокислотных остатков. Он содержит один цистеиновый остаток и пять потенциальных N-связанных гликозилированных участков. Подобно другим серпинам, PCI «атакует» протеиназами в своем реактивном участке (связь Arg354—Ser355) с образованием стабильного 1:1 комплекса. Ингибиторная активность PCI усиливается гепарином, хотя в его присутствии PCI-ингибиция APC явно уступает другим сериновым ингибиторным реакциям в присутствии гепарина, например ингибиции тромбина АТ III.

**Функция.** Ингибитор протеина C является основным ингибитором APC в плазме. Характерно, что сниженный уровень PCI и повышенный уровень комплексов PCI—APC обнаруживается в плазме больных с тромботическими проявлениями, что подтверждает важность PCI как физиологического ингибитора APC. PCI ингибирует, кроме того, калликреин, фактор XIa, фактор Xa и тромбин *in vitro*, хотя физиологическая важность этих реакций еще неизвестна. PCI является также и ингибитором комплекса ТМ—тромбин.

**Кофактор гепарина II** является относительно недавно открытым членом семейства серпинов. Подобно своему «родственнику» АТ III, HC II ингибирует

тромбин в реакции, которая в присутствии гепарина активируется в 100 раз. Однако уникальность НС II в том, что он стимулируется также и дерматансульфатом. Концентрация НС II в плазме составляет от 0,5 до 1,4 ммоль. Физиологическая роль НС II до конца еще не ясна. Хотя врожденный дефицит НС II долгое время ассоциировался с тромбозами, они не всегда имеют место при дефиците НС II. Тромбоэмболизм у пациентов с дефицитом НС II встречается практически с такой же частотой, как и в нормальной популяции.

**Ген/экспрессия гена и биохимия.** Ген, кодирующий НС II, состоит из 5 экзонов и 4 интронов и расположен на 22-й хромосоме. Ген НС II экспрессируется исключительно клетками печени и гепатомы.

Кофактор гепарина II ( $M_r = 66$  кДа) является одноцепочечным гликопротеином из 480 остатков и содержит 10% углеводов. Тромбин атакует НС II вблизи его С-конца в области пептидной связи Leu444—Ser445 реактивного участка. Это необычный механизм, так как обычно тромбин «предпочитает» субстрат с аргинином, нежели с лейцином. Дерматансульфат и гепарин связывают НС II в неидентичных, но соседних участках катионной области молекулы, заключающей в себе около 20 остатков, которые составляют GAG-связывающий участок.  $NH_2$ -концевая область содержит кластер кислых остатков, которые взаимодействуют с положительно заряженными GAG-связывающими участками. В присутствии GAG кислый участок замещается в результате связывания с АВЕ-участком тромбина.

**Функция.** Единственным коагуляционным энзимом, ингибируемым НС II, является тромбин. Тем не менее степень ингибиции тромбина НС II в отсутствие или в присутствии GAG значительно ниже, чем АТ III в тех же условиях. Учитывая, что концентрация в плазме НС II составляет 25–50% от концентрации АТ III и что снижение уровня НС II не вызывает ожидаемых, казалось бы, тромбозов, физиологическая роль НС II как системного ингибитора тромбина весьма сомнительна. *In vitro* НС II ингибиция тромбина стимулируется дерматансульфатными протеогликанами, синтезируемыми фибробластами или гладкомышечными клетками. Таким образом, НС II является уникальным экстраваскулярным регулятором тромбина в области сосудистого эндотелиального повреждения, где НС II может эксклюзивно стимулироваться дерматансульфатом субэндотелиального слоя. Кроме того, НС II может участвовать в регуляции острого воспаления и репарации тканей путем сдерживания хемотаксических

пептидов нейтрофилов и моноцитов, высвобождаемых при лейкоцитарном протеолизе.

**Протеин Z (PZ)** был впервые описан в 1977 г. Prowse и Espout как дополнительный ВКЗ протеин, циркулирующий в бычьей плазме. Человеческий протеин Z был идентифицирован только в 1984 г. Организация гена PZ, расположенного на хромосоме 13q34, и структура его молекулы обладают большим сходством с таковыми у других ВКЗ протеинов — факторов свертывания VII, IX, X и протеина С. Однако в противоположность к этим сериновым протеинам-зам-зимогенам, область типичного «активационного сайта» отсутствует (гистидиновые и сериновые остатки «законной» каталитической триады также отсутствуют). Таким образом, PZ, подобно протеину S, не обладает протеолитической функцией.

Человеческий PZ является гликопротеином с  $M_r = 62$  кДа. Время полужизни около 2,5 дней. Уровень PZ в плазме колеблется в пределах 0,6–5,7 мкг/мл, средняя концентрация составляет  $2,9 \pm 1,0$  мкг/мл.

Согласно предварительным данным, PZ является «отрицательным» реактантом острой фазы, что, возможно, и обуславливает широкий диапазон колебаний концентрации уровня PZ в плазме.

Подобно другим витамин К-зависимым факторам свертывания, уровень его у новорожденных (особенно недоношенных) низкий. Кроме того, у пациентов с ДВС-синдромом, заболеваниями печени, амилоидозом уровень PZ в плазме также снижается. В то же время у пациентов на хроническом гемодиализе и с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой отмечаются высокие уровни PZ в плазме.

Терапия антагонистами витамина К (варфарин, маркумар, фенилин и пр.) снижает как антигенный уровень PZ (1–16%), так и  $\gamma$ -карбоксилирование гораздо в большей степени, чем другие ВКЗ факторов. Иммунореактивный PZ обнаруживается в атеросклеротических бляшках.

Для PZ характерны значительно более низкие константы диссоциации и ассоциации, чем таковые у протромбина. Человеческий PZ, в отличие от бычьего, слабо связывается с тромбином и минимально влияет на ассоциацию тромбина с фосфолипидами.

**Протеин Z как кофактор ингибиции фактора Ха.** Совсем недавно было обнаружено с помощью одноэтапного исследования коагуляции, что прокоагулянтная активность фактора Ха снижается, если фактор Ха предварительно инкубировался с PZ. Такой ингибиторный эффект требует присутствия в «системе» фосфолипидов и ионов  $Ca^{2+}$  и зависит от

времени (максимально 120 с), что отражает слабую ассоциацию PZ с фосфолипидами.

В экспериментальных условиях PZ, у которого путем кливажа удален Arg43 (т.е. удален Gla-домен), не проявляет ингибиторной активности в отношении FXa. Это, в свою очередь, свидетельствует, что взаимодействие между фактором Ха и PZ происходит на фосфолипидной поверхности. Соответственно степень ингибиции фактора Ха антитромбином снижается в присутствии PZ, фосфолипидов и  $Ca^{2+}$ .

Для объяснения ингибиторного эффекта PZ в отношении фактора Ха в условиях одноэтапного исследования коагуляции была выдвинута гипотеза, согласно которой комплекс FXa—PZ на фосфолипидной поверхности распознается по крайней мере одним протеиназным ингибитором. И действительно, из человеческой плазмы недавно был выделен прежде неидентифицируемый одноцепочечный гликопротеин с  $M_r = 72$  кДа, который получил название PZ-зависимого ингибитора протеиназ (ZPI). ZPI быстро ингибирует фактор Ха (более 95% в минуту при коагуляционных методах исследования) и также требует присутствия PZ, фосфолипидов,  $Ca^{2+}$ . Косвенные данные свидетельствуют о формировании в процессе ингибиции стехиометрического комплекса FXa—ZPI—PZ на фосфолипидной поверхности.

Основным местом синтеза ZPI является печень. Последовательность из 423 аминокислотных остатков зрелого ZPI-протеина на 25–35% гомологична ингибиторам протеиназ семейства серпинов. В присутствии фосфолипидов и  $Ca^{2+}$  степень ингибиции фактора Ха ZPI повышается более чем в 1000 раз ( $T_{1/2} < 10$  с вместо 210 мин) протеином Z. Гепарин (0,25 ЕД/мл) не влияет на ZPI-опосредованную ингибицию фактора Ха в присутствии PZ, однако в отсутствие PZ очень незначительно усиливает ZPI-обусловленную ингибицию фактора Ха.

Комбинация PZ и ZPI в значительной степени предотвращает инициацию и редуцирует генерацию тромбина в «смеси», состоящей из протромбина, FV, фосфолипидов и  $Ca^{2+}$ . В той же смеси, содержащей вместо FV фактор Va, PZ и ZPI не ингибируют генерацию тромбина. Таким образом, антикоагулянтное действие, вероятно, основано на предотвращении активации FV и дальнейшего образования протромбиназного комплекса или, возможно, связано с потреблением протромбина (путем локального связывания сайта).

ZPI не вызывает значительной ингибиции тромбина, мейзотромбина FVIIa, FIXa, FXIIa, калликреина,

APC, t-PA, u-PA, плазмина, трипсина, лейкоцитарной эластазы, химотрипсина или катексина G как в присутствии, так и в отсутствие PZ, фосфолипидов и  $Ca^{2+}$ . Тем не менее FXIa инактивируется ZPI в реакции, которая не требует присутствия PZ, фосфолипидов или  $Ca^{2+}$  и не «реагирует» на наличие или отсутствие ВМК. Гепарин (0,2 ЕД/мл) ускоряет эту реакцию ( $T_{1/2} = 25$  с вместо 50 с) и усиливает ингибицию (99% вместо 93%) PZ-зависимым ингибитором протеиназ (ZPI).

Точный механизм такой ингибиции еще не ясен. Однако важно отметить, что ZPI-опосредованная ингибиция FXIa «выявлена» лишь в тех случаях, когда в тест-системе присутствует FXIa в относительно большом количестве (например, при каолин-индуцированной активации свертывания). Возможно, в таких *in vitro* условиях ZPI эффективно взаимодействует с другими ингибиторами FXIa (например,  $\alpha_1$ -антитрипсин, С1-эстеразный ингибитор) и/или с субстратом фактора XIa — фактором IX в области активного сайта для FXIa.

Подобно другим ингибиторам сериновых протеиназ, ZPI в процессе ингибиции FXa и FXIa протеолитически расщепляется с уменьшением молекулярной массы с 72 кДа до 68 кДа. По «отщепляемому» фрагменту молекулы в процессе ингибиции FXa и FXIa удалось установить «реактивный центр» ZPI: им оказался участок Y387–Ser388. Ингибиторные комплексы FXa—ZPI и FXIa—ZPI тем не менее гораздо менее стабильны, чем другие энзим-сериновые комплексы. Диссоциация комплекса тромбин—антитромбин очень мала и происходит исключительно при кливаже антитромбина. Диссоциация комплекса FXa—ZPI происходит значительно быстрее и видимо также происходит при кливаже ZPI. В этом смысле ZPI выступает в роли субстрата для комплекса FXa—ZP—фосфолипиды.

Сыворотка, образующаяся из плазмы при индукции коагуляции каолином, фосфолипидами и  $Ca^{2+}$  или тканевым фактором и  $Ca^{2+}$ , проявляет незначительную ZPI-функциональную активность. Блоттинговый анализ показывает, что в процессе коагуляции ZPI протеолитически расщепляется в области С-конца с уменьшением молекулярной массы, как уже указывалось, до 68 кДа. Последующие исследования показали, что FXa (в присутствии PZ) ответственен за потребление ZPI в процессе TF-индуцированной коагуляции. FXIa также способствует потреблению ZPI, однако только в тех случаях, когда коагуляция инициирована прямой контактной активацией (например, каолином) и образуются высокие концентрации FXIa.

Поскольку взаимодействие FXIa с ZPI способствует продукции расщепленного и соответственно инактивированного ZPI, это, в свою очередь, снижает PZ-обусловленную ингибицию FXa.

Однако уровни FXIa, продуцируемые в условиях нормы *in vivo* (в отличие от каолин-индуцированной коагуляции *in vitro*), невелики, исходя из чего можно сделать заключение, что потенциальное снижение ZPI-активности, обусловленное FXIa, может быть физиологически важным в локальном участке коагуляции. С другой стороны, потребление ZPI, обусловленное фактором Xa и PZ в процессе TF-иницированной коагуляции, предотвращает последующую ZPI-ингибицию FXIa.

Протеин Z и ZPI циркулируют в плазме в форме комплекса PZ—ZPI, что определяется с помощью гель-фильтрационной хроматографии. Это взаимодействие не нуждается в наличии  $Ca^{2+}$  или фосфолипидов и снижает уровень ингибиции FXIa. Время полужизни комплекса неизвестно.

**Протеин Z как серпиновый кофактор.** Протеин Z проявляет функции кофактора, повышая ингибиторную активность серина в отношении энзимов. Известно, что тромбомодулин повышает степень ингибиции тромбина протеином С примерно в 140 раз. Этот эффект тромбомодулина зависит в первую очередь от взаимодействия между тромбином и тромбомодулином. Вибронектин повышает степень ингибиции тромбина через PAI-1 почти в 200 раз. Вибронектин способствует этому эффекту как через повышение

связывания PAI-1 (индуцируя конформационные изменения в реактивном центре PAI-1); так и через взаимодействия типа протеин—протеин с тромбином.

Подобным же образом кофакторное действие PZ заключается в его способности как связывать, так и доставлять ZPI на фосфолипидную поверхность, равно как и в способности взаимодействовать с FXa на этой поверхности.

На рис. 2.4 представлены два потенциальных пути PZ-зависимой ингибиции FXa с участием ZPI.

1. PZ и FXa вначале образуют комплекс на фосфолипидной поверхности, после чего этот комплекс распознается ZPI.
2. Предварительно сформированный комплекс PZ—ZPI направляется к фосфолипидной поверхности благодаря свойствам PZ, после чего связывается с FXa.

Финальным результатом обоих путей является образование  $Ca^{2+}$ -зависимого комплекса на фосфолипидной поверхности, который содержит PZ, FXa и ZPI.

Возможны два пути, ведущие в финале к образованию ингибиторного комплекса PZ—FXa—ZPI на фосфолипидной поверхности.

Слева: PZ и FXa образуют комплекс на фосфолипидной поверхности, после чего ZPI взаимодействует с этим комплексом.

Справа: циркулирующие комплексы PZ—ZPI связываются с фосфолипидной поверхностью и взаимодействуют с FXa.

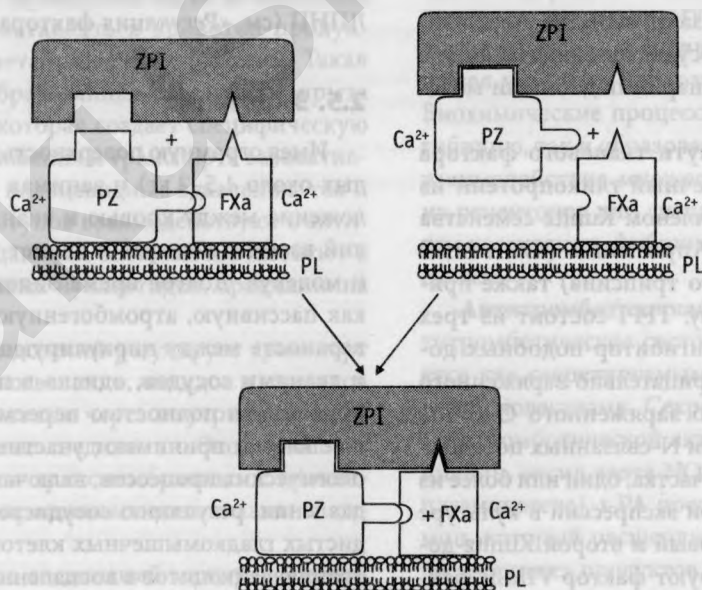


Рис. 2.4. Протеин Z-опосредованная ингибиция FXa ингибитором протеина Z

**Ингибитор внешнего пути свертывания (ингибитор пути тканевого фактора, липопротеин-ассоциированный ингибитор коагуляции (LACI))** является важнейшим ингибитором комплекса VIIa—TF. TFPI является также эффективным ингибитором фактора Xa и может быть вовлечен в катаболизм последнего. Концентрация TFPI в нормальной плазме составляет 100 нг/мл, около 90% которого ассоциировано с липопротеинами, в основном с ЛПНП. Меньшая часть TFPI (10% от общего TFPI крови) связана с тромбоцитами, которые высвобождают его после стимуляции тромбином. Довольно значительные количества TFPI быстро высвобождаются в кровоток после назначения гепарина, который в 2–10 раз повышает уровень циркулирующего TFPI. Парентерально TFPI удаляется из кровотока печенью и обладает необычно коротким периодом полужизни (минуты) в сравнении с другими ингибиторами протеиназ. Физиологическая роль TFPI как антикоагулянта заключается, в том числе, в его способности ингибировать *E. coli* и TF-индуцированное внутрисосудистое свертывание крови и летальный шок, что было подтверждено в экспериментальных моделях на животных.

**Ген/экспрессия гена и биохимия.** TFPI-ген человека локализован на 2-й хромосоме. Больше половины гена состоит из 5'-некодирующего участка. TFPI экспрессируется культурой эндотелиальных клеток, однако при стимуляции клеток эндотоксином или воспалительными цитокинами экспрессия TFPI снижается. TFPI не экспрессируют гепатоциты. Иммуногистохимические исследования показали, что TFPI локализован на поверхности микрососудистого эндотелия, где он нековалентно связан с гепарин-подобными молекулами на поверхности.

**Биохимия.** Ингибитор пути тканевого фактора (Mг = 43 кДа) — одноцепочечный гликопротеин из 276 аминокислот, является членом Kunitz-семейства ингибиторов протеиназ. Апротинин (кишечный ингибитор панкреатического трипсина) также принадлежит к этому семейству. TFPI состоит из трех последовательных Kunitz-ингибитор-подобных доменов, расположенных у отрицательно заряженного NH<sub>2</sub>-конца и положительно заряженного C-конца молекулы. TFPI содержит три N-связанных потенциальных гликозилированных участка, один или более из которых сульфатируются при экспрессии в культуре эндотелиальных клеток. Первый и второй Kunitz-домены связывают и ингибируют фактор VIIa и фактор Xa, в то время как третий домен не принимает особого участия в ингибции комплекса TF—FVIIa.

Ингибиторная активность TFPI усиливается гепарином. TFPI содержит 2 гепарин-связывающих участка — высокоаффинный участок в C-концевом основном регионе и низкоаффинный участок между Gly212 и Phe243 в третьем Kunitz-домене.

**Функция.** Ингибитор пути тканевого фактора является эффективным ингибитором фактора X, в особенности когда последний участвует в протромбиназном комплексе. Для осуществления FXa-ингибиторной активности необходимо наличие основного C-концевого региона TFPI дополнительно ко второму Kunitz-домену. Фактор IXa также может ингибироваться TFPI, однако для этого необходима концентрация TFPI в 50 раз больше, чем для ингибции фактора Xa. TFPI ингибирует TF—FVIIa и другим путем, при этом необходимо наличие фактора Xa. Эти молекулы формируют мембранно-связанный четвертичный комплекс (TF—FVIIa—FXa—TFPI), который ведет к ингибции фактора VIIa.

**Регуляция.** Ингибитор пути тканевого фактора, внутривенно вводимый крысам и мышам, быстро удаляется из кровотока печеночными гепатоцитами, которые распознают его C-концевой участок (третий Kunitz-домен и основной C-конец). TFPI удаляется эндотитным рецептором печени — рецептором ЛПНП. Катаболизму TFPI этим рецептором предшествует связывание TFPI с гепарин-подобными участками клеточной поверхности. Кроме того, TFPI важен и для катаболизма фактора Xa. Комплекс TFPI—FXa удаляет печеночным рецептором, отличным от рецептора ЛПНП (см. «Регуляция фактора X»).

## 2.5. Эндотелий

Имея огромную поверхность (общая масса у взрослых около 1,5–2 кг) и занимая «стратегическое» положение между кровью и тканями сосудов, эндотелий взаимодействует и влияет на множество клеток и молекул. Долгое время эндотелий рассматривали как пассивную, атромбогенную разделительную поверхность между циркулирующей в сосудах кровью и тканями сосудов, однако в последние 50 лет этот подход был полностью пересмотрен. Эндотелиальные клетки принимают участие во множестве физиологических процессов, включая контроль кровяного давления, регуляцию сосудистого тонуса, рост сосудистых гладкомышечных клеток, адгезию и инфильтрацию лейкоцитов в воспаленные ткани, сигнальную трансдукцию, регуляцию коагуляции и тромбообразования, а также хорошо отрегулированный метабо-

лизм и транспорт множества субстанций крови в суб-эндотелиальные ткани. Кроме того, эндотелий может вовлекаться в патологические процессы, участвуя в патогенезе гипертензии и атеросклероза, и взаимодействовать с иммунной системой и системой комплемента. Таким образом, важность эндотелия в гомеостазе трудно переоценить.

В последние годы благодаря использованию новых техник, от метода культуры клеток до высокоэффективных молекулярно-биологических методик, удалось достичь прогресса в понимании комплекса функций эндотелиальных клеток.

### 2.5.1. Эндотелиальный барьер и его морфология

Структурная организация эндотелия обеспечивает поддержание целостности сосудистой стенки и избирательную проницаемость для различных субстанций, включая лейкоциты. Многочисленные исследования свидетельствуют, что различные энзимы локализуются на эндотелиальных клетках для взаимодействия с различными субстратами крови. Благодаря электронной микрографии эндотелиальных клеток легочной артерии были обнаружены пальцевидные вдавления на эндотелиальной поверхности. Эти структуры увеличивают поверхность взаимодействия энзимов, локализованных на эндотелиоцитах, и растворенных в крови субстанций. Другими эндотелиальными структурами, увеличивающими площадь поверхности эндотелия, являются кавеолы. Кавеолы прямо соединяются с просветом: такая локализация позволяет быстро поставлять в кровяной поток продукты специфических метаболических реакций. Такая своего рода стома, образованная кавеолой, покрыта тонкой диафрагмой, которая создает специфическую микросреду для образования и транспорта вазоактивных субстанций. Как пальцевидные вдавления, так и кавеолы, в местах выступов взаимодействуют с ангиотензин-превращающим энзимом и участвуют в образовании адениновых нуклеотидов, брадикинина и ангиотензина I.

Во всех органах эндотелий регулирует транспорт растворов, питательных веществ, липидов и гормонов в интерстициальные ткани через внутриклеточный путь или межклеточные соединения. Этот комплекс органелл формируется трансмембранными протеинами, связанными с протеинами цитоплазмы и цитоскелета.

Существуют 4 типа соединений между эндотелиальными клетками: плотное (непроницаемое соединение), адгерентное соединение, щелеобразное соеди-

нение и синдесмоз. На протяжении эндотелиального монослоя преобладают щелеобразные соединения между эндотелиоцитами, однако в регенерирующем эндотелии их количество снижено, так же как и плотных соединений. Напротив, плотные (окклюзирующие) соединения преобладают в сосудах мозга и сетчатки, где препятствуют развитию отека. Тесная связь эндотелия с гладкомышечными клетками способствует двунаправленному движению ионов и небольших молекул через клеточные соединения. В этом случае цитоплазматические «мостики» гладкомышечных клеток проникают через фенестры (поры) внутренней эластической мембраны, контактируя таким образом с эндотелием. Кроме того, некоторые молекулы эндотелиальных факторов могут свободно пенетрировать в гладкомышечные клетки, независимо от клеточных соединений. Другие молекулы связываются с поверхностными рецепторами и вызывают сигнальную трансдукцию с участием вторичных мессенджеров (переносчиков). Передача стресс-индуцированных сигналов связана с протеинами цитоскелета. Так, филаменты актина совместно со множеством протеинов, включая интегрины, актинин, талин, винкулин и др., обеспечивают связь между гемодинамическими проявлениями и биохимическими сигналами. Таким образом, эндотелий обладает способностью превращать молекулярные стимулы в механический ответ.

### 2.5.2. Функции эндотелия в системе гемостаза

Эндотелий, обладая плюрипотентной функцией, проявляет как антикоагулянтные свойства, так и прокоагулянтные — в активированном состоянии, принимая участие в прокоагулянтном ответе (табл. 2.2). Биохимические процессы, обеспечивающие как ингибицию, так и образование тромба *in vivo*, включают взаимодействие множества различных агонистов и их рецепторов или специфических ингибиторов систем коагуляции, фибринолиза, комплемента и других систем.

**Антитромботическая активность эндотелия.** Антитромботическое состояние эндотелия обеспечивается как секретируемыми, так и мембранно-связанными молекулами. Секретируемыми субстанциями с антитромботической активностью являются простаглицлин, оксид азота NO и t-PA (тканевый активатор плазминогена). t-PA превращает плазминоген в плазмин, который расщепляет фибриноген и фибрин до растворимых продуктов и снижает активацию тромбоцитов, расщепляя рецепторы на поверхности тромбоцитов. Освобождение простаглицлина эндотелием



Таблица 2.2

## Функции эндотелия

<b>Барьерно-транспортная</b>	Обмен регулируется различными путями. Транспорт снижается пропорционально увеличению размеров молекул. Проницаемость эндотелия в разных органах различная. Транспорт анионных молекул обычно ограничен (за исключением легких). Особый барьер в мозге
<b>Синтез компонентов соединительной ткани</b>	Коллаген, фибронектин, тромбоспондин, ламинил, хондроитин-, дематан- и гепарансульфаты, возможно, гепарин. Также ферменты, повреждающие такие компоненты соединительной ткани, как эластаза, коллагеназа, эластин
<b>Метаболические свойства</b>	Связывает липазы липопротеинов. Рецепторы для ЛПНП, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), жиров, ацетил-ЛПНП. Модифицирует ЛПНП. Связывает инсулин. Содержит ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который превращает ангиотензин I в ангиотензин II. Инактивирует брадикинин, адреналин, аденозин. Модулирует эффект ацетилхолина. Содержит ксантин-оксидазу. Образование эйкозаноидов (цикло-оксигеназный и липооксигеназный пути арахидоновой кислоты). Мишень для эйкозаноидов. В легких карбоангидраза эндотелиоцитов повышает высвобождение диоксида углерода. Воспалительные эффекты: гистаминаза — интерстициальные эндотелиоциты. Супероксиддисмутаза — поверхность эндотелиальных клеток
<b>Прокоагулянтные свойства</b>	Синтез vWF, фактора V, активация фактора XII, поверхность для формирования протромбиназного комплекса. Секретция тканевого фактора. Эффекты IL-1. Связывает факторы IXa, VIIa, ВМК. Синтез фактора VIII
<b>Антикоагулянтные свойства</b>	Синтез гепарин-подобного гепарансульфата, тромбомодулина, протеина S, PGI <sub>2</sub> . Активация протеина S. Инактивация тромбина антитромбином III (на эндотелии). Внутриклеточное депонирование активатора фактора V. Ингибция прокоагулянтной активности моноцитов. Синтез AT III
<b>Фибринолиз</b>	Секретция t-PA и u-PA. Секретция ингибитора активатора плазминогена
<b>Реакции с клетками крови</b>	Адгезия полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитов. Генерация ингибитора адгезии лейкоцитов. Участие в эффектах IL-1, комплемента
<b>Сосудистый тонус</b>	Секретция релаксирующего фактора (EDRF или NO). Контрактильные протеины эндотелиоцитов: тромбин может вызывать контракцию при повреждении эндотелия. PGI <sub>2</sub> (вазодилатор), АПФ (вазоконстриктор)
<b>Факторы роста</b>	Ингибция роста гладкомышечных клеток через секретцию гепарансульфата. Секретция фактора роста эндотелиальных клеток. Ангиогенез. Эндотелизация сосудистых протезов, трансплантатов, заживление повреждений интимы
<b>Имунологические свойства</b>	Содержит HLA-A и -B антигены. Синтезирует аллоантигены тромбоцитов (GPIIb и IIIa). Повышает продукцию IL-2 Т-клетками

\* HLA — человеческие лейкоцитарные антигены (human leucocyte antigens).

могут вызывать тромбин, гистамин, брадикинин, тромбоспондин или АТФ, в результате происходит повышение внутриклеточного синтеза тромбоцитами циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который ингибирует активацию тромбоцитов. Подобным образом NO повышает внутриклеточное содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который также ингибирует активацию тромбоцитов. К антикоагулянтным протеинам, включая АТ III, который связывает и инактивирует тромбин и другие активированные коагуляционные факторы, относится TFPI. Основным местом синтеза TFPI является легочный эндотелий, и большей частью TFPI остается в эндо-

тели, небольшие его фракции (15%) секретируются в кровь. TFPI в комплексе с липопротеинами связывает гепарин и функционирует в качестве ключевого регулятора внешнего пути свертывания и ингибции фактора Xa.

Эндотелиальные мембранно-связанные молекулы играют ключевую роль в поддержании антитромботического состояния эндотелия. К ним относятся экто-АТФаза, которая инактивирует высвобождение АДФ из активированных тромбоцитов; тромбомодулин, который связывает и интранализирует тромбин, ингибируя тем самым активацию тромбоцитов; гепарин, который усиливает инактивацию тромби-



Таблица 2.3

## Эффекты различных повреждающих стимулов на свойства эндотелиальных клеток

Стимулы	Тканевый фактор	Протеин С — путь	Фибринолиз
Цитокины: ◆ IL-1 ◆ TNF- $\alpha$	↑ ↑	↓ ↓	↓ ↓
Атерогенные стимулы: ◆ гомоцистеин ◆ липопротеины низкой плотности	↑ ↑	↓ ↓	↓ ↓
Липополисахарид (эндотоксин)	↑	↓	↓
Инфекционные организмы	↑	↓	?
Тромбин	↑	—	↓
Форбол-эфиры	↑	?	?
Иммунные комплексы	↑	?	?

↑ — повышает, активирует; «—» — не влияет; ↓ — снижает; ? — нет данных.

на антитромбином III и связывается с комплексом TFPI—липопротеин, который ингибирует фактор Ха.

**Прокоагулянтная активность эндотелия.** Прокоагулянтная активность эндотелия проявляется при повреждении эндотелиального слоя механическими или химическими агентами, а также при повреждении бактериальным эндотоксином, тромбином, TNF- $\alpha$ , IL-1, инфекцией, активацией комплемента или другими провоспалительными стимулами (табл. 2.3).

Экспонирующаяся в таких случаях субэндотелиальная поверхность взаимодействует с компонентами крови, вызывая повышенную продукцию прокоагулянтных, антифибринолитических и вазоконстрикторных субстанций. Генерация тромбина повышается при параллельном увеличении уровня необходимых кофакторов, таких как факторы V, VII, TF и ВМК. Активность тканевого фактора может распространяться как на внешний, так и на внутренний пути свертывания. Он взаимодействует с фактором VII, способствуя тем самым активации фактора X и иницируя внешний путь свертывания. С другой стороны, TF способен потенцировать кливаж фактора IX, активируя внутренний путь и vWF, который стабилизирует фактор VIII в норме. Взаимодействие FVIII с активированным FIX ведет к последующей активации фактора X. Фактор Ха, образующийся через внешний или внутренний путь, превращает протромбин в тромбин в присутствии фактора V. Тромбин, в свою очередь, превращает растворимый фибриноген в нерастворимый фибрин, активирует тромбоциты и ингибирует фибринолитическую активность сосудистой стенки. Активированный эндотелий также синтезирует ан-

тифибринолитический PAI-1, который активируется при связывании с витронектином. В активированном состоянии PAI-1 связывает t-PA и блокирует превращение пламиногена в плазмин, ингибируя тем самым растворение фибрина. Связыванию тромбоцитов с субэндотелием способствует повышенная продукция эндотелина, который действует как мощный вазоконстриктор и усиливает степень эндотелиального повреждения.

### 2.5.3. Эндотелиальный контроль функции сосудистой стенки

Разнообразные субстанции, продуцируемые эндотелиальными клетками, влияют на различные функции эндотелия, а также на сосудистый тонус. Диффундируемая субстанция EDRF (эндотелиальный релаксирующий фактор) вызывает, к примеру, ацетилхолин-индуцированную релаксацию аорты у кроликов. Последующие исследования показали, что EDRF представляет собой оксид азота, который является важной сигнальной молекулой в регуляции сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем. Эндотелиальный NO обладает множеством свойств: он вызывает вазодилатацию при воздействии на сосудистые гладкомышечные клетки, редуцирует повреждение в сосудах, тем самым ослабляя связывание тромбоцитов с компонентами субэндотелия и редуцируя тромбоцитарную активность тромбоцитов. Следовательно, ингибция синтеза NO способствует адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке. Кроме того, NO ингибирует P-селектин-опосредованное связывание тромбоцитов с лейкоцитами.

Другим вазодилататором является брадикинин, называемый так из-за его относительно слабой биологической активности («brady» — медленный, «kinein» — движение), в противоположность более быстро действующему тахикинину. Брадикинин является членом кининового семейства регуляторных пептидов, проявляющих множественные биологические эффекты в различных тканях и органах. Он вызывает вазодилатацию и повышает сосудистую проницаемость, снижает системное кровяное давление, стимулирует фосфолипазу А<sub>2</sub> и освобождение арахидоновой кислоты для синтеза простагландинов и лейкотриенов, вызывает сокращение гладкомышечных клеток гастроинтестинального, респираторного трактов и матки, а также опосредует иммунно-клеточную стимуляцию и активацию чувствительных и симпатических нейронов. Брадикинин синтезируется в результате действия плазменного и тканевого калликреинов на предшественник кининогена и осуществляет свои эффекты посредством по крайней мере двух типов рецепторов — В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>. Тем не менее большинство физиологических эффектов брадикинина осуществляется через В<sub>2</sub>-рецептор, в то время как В<sub>1</sub>-рецептор может быть вовлечен в процессы воспаления и другие патофизиологические процессы.

Простагландин I<sub>2</sub> является мощным эндотелиальным вазодилататором, который регулируется гемодинамическими эффектами, такими как механические повреждения сосудистой стенки и пульсовые колебания кровяного давления, а также химическими медиаторами, включая тромбин, брадикинин, ангиотензин II, гистамин, PDGF, IL-1, тромбоксан А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>), и адениновыми нуклеотидами. PGI<sub>2</sub> является продуктом метаболизма арахидоновой кислоты и осуществляет свои эффекты при связывании с G-протеиновым рецептором, связанным с аденилциклазой, что ведет к повышению внутриклеточного содержания цАМФ. В отличие от NO, который ингибирует и адгезию, и агрегацию активированных тромбоцитов частично через цГМФ-зависимый механизм, PGI<sub>2</sub> ингибирует лишь агрегацию тромбоцитов и не влияет на адгезию.

Помимо вазодилататорных субстанций, эндотелий высвобождает также вазоконстрикторы в ответ на различные стимулы. Мощным вазоконстриктором является эндотелин, который продуцируется множеством различных клеток и органов в организме человека. Эндотелин относится к семейству изопептидов, обозначаемых как ET-1, ET-2 и ET-3, которые связываются с разной аффинностью с тремя различными

эндотелиновыми рецепторами, обозначаемыми ET<sub>A</sub>, ET<sub>B</sub> и ET<sub>C</sub>. В легких стимуляция ET<sub>A</sub>-рецепторов вызывает вазоконстрикцию, высвобождение ТхА<sub>2</sub> и бронходилатацию; в то же время стимуляция ET<sub>B</sub>-рецепторов вызывает вазодилатацию, высвобождение простаглицлина и бронхоконстрикцию.

Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в регуляции кровяного давления и сосудистых изменений. Соответственно, локализация ангиотензин-превращающего энзима на эндотелиальных клетках указывает на роль эндотелия в контроле кровяного давления. Ангиотензин II синтезируется из ангиотензина I под действием ангиотензин-превращающего энзима, связывается с рецепторами сосудистых гладкомышечных клеток и вызывает вазоконстрикцию.

**Синтез NO эндотелиальными клетками.** Уже более 100 лет назад было хорошо известно, что кровеносные сосуды играют важную роль в регуляции притока крови к органам. Последующие исследования показали, что в этой регуляции участвуют нервные, гуморальные и локальные механизмы контроля. С целью выяснения механизмов нервного контроля сосудистых реакций изучались эффекты денервации на кровотоки в коже и других органах. Использование фармакологических антагонистов, последующее изучение роли гормона надпочечника — адреналина, нейротрансмиттера норадреналина и ренин-ангиотензиновой системы привело к пониманию баланса между нервными рефлексам и гуморальными агентами, регулирующими кровяное давление.

В 70-е годы XX в. было распространено мнение, что эндотелиоциты являются инертными клетками, косвенно принимающими участие в регуляции кровотока, поскольку интактный эндотелиальный монослой препятствует агрегации тромбоцитов. Действительно, было выяснено, что повреждение эндотелиальных клеток с последующей агрегацией тромбоцитов и освобождением тромбоцитарных вазоконстрикторов играет важную роль в гемостатическом механизме. Однако уже в 1980 г. Robert Furchgott в своих исследованиях показал, что эндотелиальные клетки играют важнейшую роль в локальном контроле кровотока. Он обнаружил, что механическая денудация (снятие слоя) эндотелия из изолированной артерии ведет к освобождению множества гуморальных агентов, таких как ацетилхолин, 5-гидрокситриптамин и брадикинин. Furchgott наблюдал интересный феномен: артерия с интактным эндотелием вызывала релаксацию другой артерии с денудированным эндотелием

при соединении интимальных поверхностей двух артерий или при перфузии денудированной артерии кровью из интактной артерии. Тем самым он продемонстрировал наличие растворимой вазодилатирующей субстанции, которую он назвал «эндотелиальным релаксирующим фактором». Furchgott, Ignarro, Palmer охарактеризовали химические и физические свойства этого релаксирующего фактора как существенно идентичные таковым NO (оксида азота). Эти свойства включают время полужизни 5 с в физиологических условиях, инактивацию супероксид-анионом, пролонгацию времени полужизни супероксиддисмутазой, связывание и удаление с гемоглобином, а также свойство стимулировать растворимую гуанилатциклазу. Было обнаружено, что NO синтезируется в макрофагах и эндотелиальных клетках из аминокислоты L-аргинина. Физиологическая важность NO стала очевидной после наблюдения, что аналоги L-аргинина, как, например, L-NG-монометиларгинин (L-NMMA), который конкурентно ингибирует утилизацию субстрата энзимом, вызывают вазоконстрикцию и повышение кровяного давления. Эти исследования свидетельствуют, что тоническая (постоянная) локальная продукция NO является важным механизмом регуляции кровотока. Помимо этих оригинальных наблюдений, были получены данные, что NO принимает участие и в других физиологических функциях, включая регуляцию пролиферации сосудистых клеток, агрегации тромбоцитов и иммунного ответа, а также может выступать в роли нейротрансмиттера.

**NO-синтаза.** Оксид азота представляет собой свободный радикал с неспаренным электроном и продуцируется семейством трех энзимов. Эти три изоформы состоят на 50% из гомологичных аминокислот и кодируются тремя различными генами, расположенными на разных хромосомах. Помимо эндотелиальных изоформ (eNOS или NOS III), существуют также нейронные (nNOS или NOS I) и индуцируемые изоформы (iNOS или NOS II). Хотя все три изоформы могут присутствовать в кровеносных сосудах, в неповрежденных артериях в физиологических условиях преобладают NOS III. Каждая синтаза катализирует 5-электронное окисление одного или двух основных гуанидиновых атомов азота L-аргинина с образованием NO и L-цитруллина, а также промежуточного продукта N-гидрокси-L-аргинина. NOS III и другие изоформы во многом гомологичны с цитохром-P-450-редуктазами, которые для осуществления активности нуждаются в наличии флавиновых нуклеотидов (FMN и FAD), NADPH и кислорода.

На экспрессию NOS III могут оказывать влияние многие факторы. Так, например, воспалительные цитокины оказывают двойной эффект на активность NOS III. В течение первых 24 ч цитокины повышают активность энзима. В последующие 48–72 ч усиливается деградация мРНК NOS III, что ведет к снижению энзимной активности.

#### Регуляция освобождения NO

*Базальное освобождение NO в физиологических условиях.* Даже в отсутствие гормональной стимуляции NO освобождается из эндотелиальных клеток. Такое базальное освобождение вазодилататора ослабляет сокращение гладкомышечных клеток, что подтверждается усилением степени сокращения гладкомышечных клеток при удалении эндотелия или ингибции NOS III. Базальный уровень освобождаемого эндотелиоцитами NO, вероятно, сохраняется как при связывании энзима кальмодулином, так и при стабильном уровне внутриклеточного кальция.

Как и во всех клетках, уровень внутриклеточного кальция в эндотелиоцитах в условиях нормы поддерживается в результате баланса между поступлением  $Ca^{2+}$  в клетку и транспортным механизмом, выводящим  $Ca^{2+}$  из клетки. Важной особенностью эндотелиальных клеток является отсутствие у них кальциевых каналов L-типа. В связи с этим антагонисты кальциевых каналов L-типа не блокируют  $Ca^{2+}$ -каналы в эндотелии. Это следует принимать во внимание при терапевтическом применении таких антагонистов с целью вмешательства в вазодилатирующую функцию. Базальный уровень внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и, следовательно, освобождение NO зависят от электрофизиологических свойств  $Ca^{2+}$ -каналов эндотелия, которые способствуют проникновению  $Ca^{2+}$  внутрь клетки и тем самым увеличивают отрицательный потенциал мембраны. Таким образом, гиперполяризация мембран эндотелиальных клеток способствует проникновению  $Ca^{2+}$  внутрь клетки и повышает уровень внутриклеточного кальция.

*Гуморальная стимуляция.* Освобождению NO способствует множество субстанций, стимулирующих рецепторы эндотелиальных клеток. Уровень внутриклеточного кальция при этом повышается посредством двух основных механизмов. Первый из них — рецепторный — G-протеин-зависимая активация фосфолипазы C и выработка инозитол трифосфата; освобождение кальция из эндоплазматической сети. Второй механизм подразумевает поступление кальция в клетку извне при истощении внутриклеточных запасов  $Ca^{2+}$ .

Хотя стимуляция эндотелиальных клеток такими агентами, как ацетилхолин или брадикинин, наиболее часто применяется в исследованиях эндотелий-зависимой вазодилатации, остается важным, окончательно не выясненным вопросом, влияют ли те же самые агенты на эндотелий-зависимую вазодилатацию в нормальных физиологических условиях. Так, нейротрансмиттер ацетилхолин не проявляет очевидной способности активировать эндотелиальные клетки после его высвобождения из холинергических нервов. Однако подобный механизм может играть важную роль в процессе вазодилатации, вызванной ацетилхолином, освобождаемым в области нервно-мышечного синапса скелетной мышцы, где он может вызывать усиление кровотока, обеспечивая тем самым метаболические потребности работающей мышцы. Кроме того, уже появились немногочисленные данные, что эндогенный брадикинин стимулирует эндотелиальные клетки в нормальных физиологических условиях. Тем не менее клинически значимый вазодилататорный ответ на ингибиторы ангиотензин-превращающего энзима у пациентов с сердечной недостаточностью или гипертензией может быть результатом аккумуляции брадикинина, который в нормальных условиях подавляется кининазой активностью ангиотензин-превращающего энзима (см. ниже).

*Регуляция сосудистого тонуса оксидом азота.* Вазодилатирующее действие NO зависит от контрактного состояния гладкомышечной сосудистой мускулатуры. Это состояние в первую очередь зависит от уровня внутриклеточного кальция, который, в свою очередь, регулирует активность контрактных протеинов. Основной функцией NO является уменьшение уже повышенного уровня внутриклеточного кальция или предотвращение повышения его уровня под действием контрактных агентов или миогенных механизмов. Хотя снижение уровня внутриклеточного кальция является основным механизмом вазодилатирующего эффекта NO, дополнительным механизмом релаксации может быть снижение чувствительности гладкомышечных контрактных протеинов к кальцию. NO вызывает релаксацию гладких мышц, которые находятся в сокращенном состоянии в результате активации кальциевых каналов L-типа вследствие деполяризации или при активации рецепторов под действием таких медиаторов, как ангиотензин II, эндотелин или норадреналин. В последнем случае эти медиаторы вызывают сокращение путем G-протеин-опосредованной активации

фосфолипазы C и, как следствие, инозитол-трифосфат-индуцированным повышением уровня внутриклеточного кальция. Свойство NO ингибировать различные контрактные механизмы свидетельствует, что эффекты NO на сосудистую гладкую мускулатуру разнообразны и избыточны. Более того, филогенетически раннее появление эндотелий-зависимой вазодилатации подтверждает крайнюю важность этого механизма.

*Роль цГМФ.* Взаимосвязь между эндотелий-зависимой релаксацией и цГМФ была замечена еще до идентификации медиатора релаксации — NO. Было замечено, что ингибиторы растворимой гуанилатциклазы (метиленовый синий и LY83583) снижают эндотелий-зависимую релаксацию и что эндотелий-зависимая релаксация сопровождается повышением уровня циклического ГМФ (цГМФ) в гладкомышечных клетках. Эти наблюдения имели ключевое значение в идентификации эндогенного эндотелиального медиатора, схожего с оксидом азота NO, освобождаемым из таких нитровазодилататоров, как нитропруссид натрия и нитроглицерин.

*Гуанилатциклаза.* Растворимая гуанилатциклаза является широко распространенным гем-содержащим ферментом, который обладает высокой аффинностью к оксиду азота NO. При взаимодействии NO с гем-содержащим участком фермента степень конверсии ГТФ в цГМФ значительно повышается. Уровень внутриклеточного циклического нуклеотида зависит от активности ряда фосфодиэстераз. Эти ферменты, которые расщепляют циклический нуклеотид, представляют собой одну из множества других внутриклеточных молекулярных мишеней для цГМФ. Наиболее важной мишенью для цГМФ является цГМФ-зависимая протеинкиназа.

*цГМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа G).* цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, которая ответственна за фосфорилирование множества внутриклеточных мишеней, которые, в свою очередь, отвечают за регуляцию уровня внутриклеточного кальция. Последовательные активация гуанилатциклазы оксидом азота, активация протеинкиназы G и фосфорилирование протеинов, регулирующих уровень внутриклеточного кальция, составляют сигнальный механизм, который является избыточным и чувствительным одновременно. Таким образом, протеины-мишени для цГМФ, участвующие в сигнальном механизме, служат для дифференциации различных механизмов и усиливают ответ на низкий уровень NO. Протеинкиназа G представлена

в клетках двумя изоформами: тип I — присутствует в гладкомышечных клетках, эндотелии и клетках крови, включая тромбоциты; тип II представлен в кишечном эпителии и в мозге. В гладкомышечных клетках протеинкиназа G существует в виде цитозольного энзима, хотя может ассоциироваться с внутриклеточными структурами. Характерной особенностью активации протеинкиназы G циклической ГМФ является относительно меньший эффект этой реакции по сравнению с активацией протеинкиназы G циклической АМФ. Активация протеинкиназы G более важна для цАМФ-индуцированной релаксации гладкой мускулатуры, чем активация цАМФ-зависимой киназы (протеинкиназа А).

Мишенями протеинкиназы G являются транспортеры ионов кальция, которые снижают уровень цитозольного кальция как путем «выкачивания» его из клетки, так и «накачивания» во внутриклеточные структуры, где образуются запасы ионов кальция. Эти белки-транспортеры включают  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазу плазматической мембраны и  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -переносчики, а также  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазу саркоплазматического ретикулума. Саркоплазматический  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазный насос активируется непосредственно после фосфорилирования фосфоламбана протеинкиназы G. Нефосфорилированный фосфоламбан связан с  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазой, ингибируя ее и ограничивая тем самым внутриклеточное накопление  $\text{Ca}^{2+}$ . При фосфорилировании фосфоламбана происходит диссоциация его связи с АТФазой, в результате чего активность АТФазы повышается. Помимо этого, возможно, протеинкиназа G вмешивается в агонист-индуцированный сигнал, направленный на истощение внутриклеточных резервов  $\text{Ca}^{2+}$ , ингибируя как образование инозитол-трифосфата фосфолипазой C, так и чувствительность к нему рецепторов саркоплазматического ретикулума. Протеинкиназа ингибирует также активность кальциевых каналов L-типа путем прямой ингибиции или путем активации кальций-зависимых натриевых каналов, что вызывает гиперполяризацию мембраны и тем самым ингибицию  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа, которые для активации требуют деполяризации мембраны. В дополнение к этим эффектам  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортных механизмов, протеинкиназа G также может регулировать активность киназы легкой цепи миозина, которая катализирует фосфорилирование легкой цепи миозина и ведет к сокращению мышечного волокна. Этот эффект протеинкиназы G является непрямым и опосредуется через его эффекты на уровень кальция. Таким образом, повышенная активность фосфатазы

легкой цепи миозина является свойством протеинкиназы G. Эти многочисленные эффекты снижают чувствительность контрактильного аппарата к кальцию, обеспечивая тем самым миорелаксацию. Избыточность множественных механизмов, с помощью которых NO осуществляет снижение уровня внутриклеточного кальция и релаксацию гладкой мускулатуры сосудов, еще раз свидетельствует о важной роли NO в регуляции сосудистого тонуса.

*Функции NO, независимые от цГМФ.* Как уже указывалось выше, благодаря способности к усилению сигнала, индуцированного NO через цГМФ, даже небольшой (нанолярный) уровень NO может вызвать соответствующий ответ. Тем не менее существует и цГМФ-независимые механизмы, которые опосредуют ответ на более высокие (микролярные) концентрации NO. Поскольку концентрация NO, освобожденного после стимуляции эндотелиальных рецепторов, соответствует такой концентрации, цГМФ может принимать участие не во всех функциях NO. Так, в экспериментальной модели атеросклероза эндотелий-зависимая релаксация может развиваться в отсутствие сколько-нибудь заметного увеличения содержания цГМФ. Этот ответ развивается в результате прямой активации NO  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых натриевых каналов, которая вызывает гиперполяризацию клеточных мембран гладкомышечных клеток и релаксацию гладкой сосудистой мускулатуры. Этот эффект NO связан с S-нитрозилированием протеина тиоловой группы, обладающего чувствительностью к окислительно-восстановительным реакциям (редокс-чувствительный протеин) и связанного с ионным каналом. Другой гиперполяризующий ион-транспортный механизм — натрий-калиевая АТФаза, которая содержит редокс-чувствительную тиоловую группу, — также может активироваться NO независимо от цГМФ.

Существует ряд других потенциальных эффектов NO на клеточные протеины, хотя функциональное значение их еще не достаточно понятно. Эти эффекты включают снижение активности энзимов, содержащих железо-сульфидную группу, АДФ-рибозилирование протеинов и эффекты, опосредованные образованием нитротирозина.

*Судьба NO, освобожденного сосудистыми клетками.* NO, освобождаемый из сосудистых клеток, попадает в кровоток, где взаимодействует с клетками крови, а также за пределы просвета сосуда, где взаимодействует с клетками в пределах сосудистой стенки. Он может образовывать нитрозотионы на экстра- и интрацеллюлярных протеинах. Некоторые из этих

нитрозотионов могут формироваться на функциональных молекулах-мишенях, таких как гуанилатциклаза или ионные каналы (см. выше), а также на белках-переносчиках, таких как альбумин и пр. Кроме того, по некоторым данным, гемоглобин эритроцитов может служить транспортником NO.

NO может окисляться как кислородом, так и супероксид-анионом. Супероксид-анион продуцируется эндотелиальными и другими сосудистыми клетками в нормальных условиях аэробного метаболизма. Эндогенная супероксиддисмутаза, которая связывает и удаляет супероксид-анион, таким образом, препятствует значительному распаду NO. Тем не менее в патологических условиях, при тяжелых заболеваниях, уровень супероксид-аниона повышается и вызывает повышенный распад NO, значительно уменьшая эндотелий-зависимую релаксацию. Конечными продуктами окисления NO являются нитриты и нитраты; образование этих продуктов зависит от кислорода или железа гема. Промежуточным продуктом реакции NO с супероксид-анионом является пероксинитрит-анион ( $\text{OONO}^-$ ). Пероксинитрит-анион является высокоактивным и способен вызывать перекисное окисление липидов и нитрозирование протеина тирозина и тиолов. В патологических условиях концентрация как NO, так и супероксидного аниона увеличивается.

#### **Взаимодействие NO с клетками крови и сосудистыми клетками**

*Освобождение NO эндотелиоцитами в ответ на вазоактивные факторы тромбоцитов и лейкоцитов.* Рецепторы эндотелиальных клеток могут физиологически активироваться гуморальными агентами при агрегации тромбоцитов и тромбозе. В норме сосудистый эндотелий препятствует агрегации тромбоцитов через освобождение NO и простаглицлина (см. ниже). Кроме того, нормальный эндотелий отвечает за вазодилатацию при освобождении продуктов тромбоцитов и коагуляционных факторов при образовании сгустка. Агрегируясь, тромбоциты вызывают эндотелий-зависимую релаксацию изолированных кровеносных сосудов и дилатацию сосудистого русла. Вазодилатацию в результате агрегации тромбоцитов вызывают в основном высвобождаемые из них аденозиндифосфат и 5-гидроксинитрамин, которые взаимодействуют с соответствующими рецепторами эндотелиальных клеток. Протеолитическая активность тромбина является результатом активности свертывающего каскада, который активирует рецепторы эндотелиальных клеток и тем самым повышает освобождение NO. Тромбоцитарные фактор роста и вазопрессин также

могут опосредовать эндотелий-зависимую вазодилатацию в процессе свертывания. Важность вазодилатации в ответ на высвобождение этих тромбоцитарных субстанций возрастает в ситуациях, когда эндотелий поврежден или высвобождение NO снижено ингибиторами или при некоторых заболеваниях. Возможно, что лизис эритроцитов и высвобождение гемоглобина в области сгустка ингибирует вазодилатацию путем связывания и удаления NO. Эндотелий также играет роль в осуществлении сосудистого ответа на действие лейкоцитов. Интраартериальное введение активаторов лейкоцитов, хемотаксического пептида, C5a или N-формил-метионил-лейцил-фенилаланина вызывает вазодилатацию в нормальном сосудистом русле, но вазоконстрикцию при атеросклерозе.

Основные тромбоцитарные медиаторы, аденозин-5-дифосфат и 5-гидрокситриптамин, являются важными субстанциями, опосредующими вазодилатацию. Вазоконстрикцию вызывает  $\text{TxA}_2$ , высвобождаемый как из активированных тромбоцитов, так и активированных лейкоцитов, а также лейкотриены, супероксид-анион и простаглицлин E2, высвобождаемые из лейкоцитов. Взаимодействие тромбоцитов, лейкоцитов и эндотелиоцитов может осуществляться следующим образом: АДФ лейкоцитов или эндотелиальных клеток, представленных на поверхности клеточной мембраны (экто-АТФаза), ограничивает ответ тромбоцитов с освобождением АДФ.

*Освобождение NO другими клетками и взаимодействии его с различными клетками крови и сосудов.* NO может синтезироваться не только эндотелиоцитами, но и другими клетками, включая тромбоциты, лейкоциты, макрофаги, гладкомышечные клетки, нейроны и фибробласты. Тромбоциты и лейкоциты содержат NOS, подобные NOS эндотелиальных клеток, тогда как в других клетках синтез NO индуцирует NOS II.

**Тромбоциты.** Благодаря многочисленным исследованиям стало известно, что цитозоль отмытых тромбоцитов может обуславливать превращение L-аргинина в NO в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Более того, *in vitro* процесс агрегации тромбоцитов, индуцированный кислотой или коллагеном, отмечается  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым увеличением концентрации цГМФ, который ингибируется L-NMMA. Это свидетельствует, что тромбоциты содержат NO-синтазу (NOS). Ее физиологическое значение подтверждает тот факт, что ингибция синтеза NO с помощью L-NMMA повышает агрегацию тромбоцитов, стимулированную коллагеном. Таким образом, на активацию тромбо-

цитов может влиять NO, освобождаемый как эндотелиальными клетками, так и самими тромбоцитами.

**Нейтрофилы.** Нейтрофилы также способны к освобождению NO и вазодилатации. Цитозоль нейтрофилов содержит NO-синтазу, схожую с таковой эндотелиальных клеток. NO играет важную роль в процессе обезвреживания бактерий нейтрофилами. Об этом свидетельствует тот факт, что L-NMMA снижает хемотаксис, аккумуляцию нейтрофилов и обезвреживание стафилококков.

**Макрофаги.** Индуцируемая форма NO-синтазы (NOS II) впервые была обнаружена в макрофагах при воздействии эндотелия или цитокинов. Было отмечено, что последующая отсроченная L-аргинин-зависимая продукция NO зависит от синтеза другого протеина NOS II. NOS II продуцирует NO в больших концентрациях, поскольку, с одной стороны, синтез самого энзима также индуцируется, активность его не является  $Ca^{2+}$ -зависимой, в отличие от NO-синтазы эндотелиальных клеток. NO, синтезируемый NOS II, участвует в процессах уничтожения бактериальных клеток макрофагами.

**Гладкомышечные клетки и фибробласты.** Эндотоксин и цитокины вызывают быстрое образование NOS II в культуре гладкомышечных клеток и фибробластов и соответственно синтез NO в большом количестве из L-аргинина, который, в свою очередь, может быть предотвращен ингибиторами NO-синтазы. Снижение сосудистого тонуса может быть результатом продукции NO как гладкомышечными клетками, так и фибробластами сосудистой стенки. Этот механизм лежит в основе гипотензии при высвобождении бактериального эндотоксина при сепсисе и обратимой гипотензии под действием ингибиторов NO-синтазы. Кроме того, синтез NO гладкомышечными клетками индуцируется цитокинами и ингибирует рост гладкомышечных клеток и агрегацию тромбоцитов. Индукция NOS II в сосудистых клетках играет важную роль не только при сепсисе, но и при других патологических процессах. Так, повреждение при баллонной дилатации сонной артерии в эксперименте у крыс, сопровождается раздражением неоинтимы. Этот процесс модулируется различными факторами роста, тромбином и цитокинами. Считается, что цитокины ответственны за присутствие NOS II в неоинтиме и снижение сосудистого тонуса. Однако было обнаружено, что факторы роста могут ингибировать экспрессию NOS II в культуре клеток, что свидетельствует о том, что отчасти их стимулирующий рост эффект зависит от ограничен-

ной продукции NO в области повреждения. Освобождение цитокинов лейкоцитами сопровождается индукцией NOS II при различных воспалительных процессах, включая артриты. Большое количество NO, продуцируемого NOS II, может быть активным само по себе или осуществлять свою функцию через образование пероксинитрита, принимая участие в процессах воспаления и повреждения тканей. Свойство глюкокортикоидов и салицилатов ингибировать экспрессию NOS II является одной из составляющих противовоспалительного эффекта этих препаратов.

**Нервная регуляция вазодилатации.** В некоторых кровеносных сосудах, включая коронарные и церебральные артерии, кишечник, эректильные ткани пениса человека, вазодилатацию опосредуют вегетативные нервы при освобождении катехоламинов, которые активируют  $\beta$ -адренорецепторы; ацетилхолина, который активирует гладкомышечные и, возможно, эндотелиальные мускариновые рецепторы; пептидов, как, например, вазоактивный интестинальный пептид, а также NO. В некоторых случаях NO может выступать в роли основного нейротрансмиттера, хотя чаще играет дополнительную роль. NO может синтезироваться NOS I, которая присутствует в нейронах.

**Другие эндотелиальные вазоактивные факторы**  
**Ангиотензин и брадикинин.** Эндотелий является основным местом локализации АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II — первичный гуморальный медиатор ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензиноген этой системы, синтезируемый в печени, циркулирует в крови и превращается в ангиотензин I под действием ренина в почках и в других органах. Ангиотензин I, сам по себе не обладающий вазоактивностью, превращается в ангиотензин II под действием АПФ в почках, легких и других тканях. Ангиотензин II, являясь мощным вазоконстриктором, обеспечивает эндотелий-зависимую констрикцию сосудов при превращении из ангиотензина I ангиотензин-превращающим ферментом эндотелия.

Ангиотензин-превращающий фермент обладает также активностью кининазы II — дипептидазы, ответственной за расщепление нонапептида брадикинина с образованием неактивных гепта- и пентапептидов. Поскольку брадикинин стимулирует продукцию эндотелиальными клетками NO через стимуляцию брадикининовых рецепторов типа 2, активность АПФ снижает вазодилатирующий эффект в результате расщепления брадикинина.

Фармакологические и терапевтические эффекты ингибиторов АПФ, наиболее выраженным из которых



является снижение кровяного давления, объясняя уменьшение эффектов ангиотензина II или усиление эффектов брадикинина. Как антагонисты рецепторов ангиотензина II, так и ингибиторы АПФ снижают кровяное давление и уменьшают признаки сопутствующей сердечной недостаточности. Тем не менее эффекты ингибиторов АПФ более выражены, может быть, в связи с последующей стимуляцией NO брадикинином. Использование ингибиторов NO-синтазы и антагонистов брадикининовых рецепторов (2-го типа) еще раз подтвердило, что успешность применения в терапевтической практике ингибиторов АПФ при инфаркте миокарда, атеросклерозе и кардиальной гипертрофии в большой степени обусловлена брадикинин-опосредованным освобождением NO.

**Эндотелиальные гиперполяризующие факторы.** Помимо NO, который осуществляет вазодилатирующий эффект через гиперполяризацию клеточной мембраны путем прямой активации калиевых каналов или через ЦГМФ и протеинкиназу G, другие вазодилатирующие эндотелиальные факторы также способны вызвать гиперполяризующий ответ. Эти факторы включают простаглицлин и продукты цитохрома P450 — производные арахидоновой кислоты. Тем не менее недавние исследования показали, что в основном гиперполяризующий ответ возникает за счет воздействия NO. Интересен тот факт, что на 20% вазодилатирующий ответ обеспечивается гиперполяризацией гладкомышечных клеток при воздействии эндотелиальных вазодилататоров. Наиболее известный из них — брадикинин, который вызывает гиперполяризацию сугубо в коронарных артериях. Возможно, именно эндотелий-зависимая гиперполяризация опосредует терапевтический эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего энзима (см. ниже).

**Эндотелины.** Эндотелины представляют собой группу из трех различных пептидов ET-1, ET-2 и ET-3, которые обладают вазоконстрикторным свойством и кодируются тремя различными генами. Вазоконстрикторная активность эндотелинов исключительно важна и обуславливает длительное сокращение сосудистой мускулатуры, которое может быть предотвращено протеиназами и ингибиторами синтеза протеинов. Известно, что из трех пептидов лишь ET-1 синтезируется эндотелиальными клетками. Каждый из пептидов состоит из 21 аминокислоты. ET синтезируется в 2 этапа: с образованием промежуточной биологически неактивной формы на I этапе («большой» ET) и последующим образованием зрелой активной формы ET-1 в результате кливажа «большого»

ET на II этапе. Кливаж «большого» ET осуществляет эндотелин-конвертирующий энзим, активность которого, в свою очередь, могут предотвращать фосфорамидон или металл-хелаторы, характерные для металлопротеиназ. Синтез ET-1 усиливается тромбином, вазоактивными субстанциями, освобождаемыми тромбоцитами, и ингибируется NO. Некоторое время, исходя из вазоконстрикторных свойств ET-1, считалось, что он может выступать в роли физиологического вазоконстриктора или же является одним из составляющих в патогенезе гипертензии. Однако эта гипотеза была пересмотрена после обнаружения следующей особенности: в эксперименте на мышах «выключение» гена, кодирующего ET-1, не предотвращало развитие гипертензии. Это послужило основой для другой гипотезы, согласно которой ET опосредует свое действие через два класса рецепторов, ET<sub>A</sub> и ET<sub>B</sub>, которые в конечном счете и ответственны за различный клеточный ответ. Гипертензия у мышей с «выключенным» геном ET может объясняться наличием ET<sub>B</sub>-рецепторов на эндотелиоцитах, которые опосредуют повышение концентрации внутриклеточного кальция и освобождение NO и простаглицлина, что ведет к вазодилатации.

ET<sub>B</sub>-рецепторы и освобождение NO и простаглицлина также опосредуют начальный гипотензивный ответ на внутривенное введение ET, расслабление отдельных сосудов при интактном эндотелии и ингибицию *in vivo* агрегации тромбоцитов, вызванной эндотелином. Тем не менее основным и устойчивым эффектом ET в высоких дозах *in vivo* и *in vitro* является вазоконстрикция, обусловленная в основном действием на ET<sub>A</sub>-рецепторы гладкомышечных клеток сосудов.

Блокада ET-рецепторов или эндотелин-конвертирующего энзима, согласно последним данным фармакологических исследований, может быть весьма эффективной при различных патологических состояниях, сопровождающихся вазоконстрикцией, включая инфаркт миокарда, цереброваскулярный вазоспазм, ассоциированный с субарахноидальным кровоизлиянием, гипертензию и др.

#### 2.5.4. Эндотелий и система комплемента

Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что активация комплемента может значительно влиять на функцию эндотелия. Система комплемента обеспечивает инициацию воспалительного ответа и усиление первичного иммунного ответа.



Хотя цитолитические свойства сыворотки впервые были описаны уже более чем 100 лет назад, только в последние годы были достигнуты успехи в понимании механизмов активации комплемента и повреждающих эффектов в отношении целостности и функций сосудистой стенки при патологической активации системы комплемента. Поверхностно связанные протеины эндотелиальных клеток играют роль в активации комплемента и локализации иммунных комплексов в области эндотелиального повреждения. Уже доказана рецептор-опосредованная депозиция C1q на эндотелии и, кроме того, недавно были обнаружены различные молекулярные особенности C1q-рецепторов на эндотелиальных клетках человека.

Система комплемента и его регуляторов состоит из двух связанных между собой биохимических каскадов — классического и альтернативного путей. Классический путь обычно инициируется в случае связывания комплекса антиген-IgM или антиген-IgG с первым компонентом комплемента — C1. Этот инициальный этап классического пути контролируется C1-ингибитором, который связывается с C1 $\lambda$  и C1 $\kappa$  и отщепляет их от C1q. Активированные C4a и C4b, а также C2a- и C2b-, C4b- и C2a-фрагменты связываются, образуя C3-конвертазу, которая, в свою очередь, расщепляет третий компонент комплекса C3 с образованием C3a-, C3b- и, соответственно, C5-конвертазы, которая расщепляет C5 в C5a и C5b. Последние являются частью мембраноатакующего комплекса. Анафилоксины C3a, C4a и C5a, освобождающиеся в процессе этого энзиматического каскада, играют ключевую роль в воспалительном ответе, а также обуславливают сокращение гладкомышечных клеток, изменение сосудистой проницаемости, хемотаксис и многие другие процессы. Анафилоксины несколько отличаются друг от друга своими эффектами. C5a, наиболее мощный анафилоксин, действует как хемотаксический фактор для нейтрофилов и непосредственно взаимодействует с эндотелиальными клетками, активируя ксантин-оксидазу-энзим, который продуцирует метаболиты кислорода, токсичные для тканей. Триггером альтернативного пути комплемента могут быть микробная поверхность (ее полисахарид) и некоторые другие комплексы полисахаридов. C3b, образующиеся при спонтанном незначительном кливаже C3, связываются с нуклеофильными мишенями на поверхности клеток и образуют комплекс с фактором В, который затем расщепляется фактором D с образованием C3-конвертазы. Кливаж C3 и связывание дополнительно C3b с C3-конвертазой способствует

в дальнейшем образованию C5-конвертазы альтернативного пути. В последующих реакциях, которые являются общими для обоих путей, C5-конвертаза в классическом и альтернативном путях расщепляет C5 с образованием C5a и C5b. После этого C5b последовательно связывается с C6, C7 и C8 с образованием C5b-8, который катализирует полимеризацию C9 с образованием мембраноатакующего комплекса. Эта структура проникает внутрь эндотелиальной мембраны и мембраны других мишеней, вызывая лизис клеток. Однако депозиция небольших количеств мембраноатакующего комплекса на клеточных мембранах ядерных клеток не вызывает их лизиса. В дополнение к цитолитическим свойствам, мембраноатакующий комплекс является медиатором ряда клеточных процессов, включая продукцию метаболитов кислорода, эйкозаноидов (метаболиты арахидоновой кислоты), цитокинов; активацию энзимов, освобождение полипептидных митогенов и стимуляцию клеточной пролиферации.

Системная активация комплемента и генерация C5a стимулирует нейтрофилы и вызывает их секвестрацию внутри капилляров после повреждения эндотелиальных клеток в результате образования нейтрофилами токсических метаболитов кислорода. О вовлеченности активации комплемента в ишемические/реперфузионные повреждения свидетельствует депозиция C5b-9 в инфарктных тканях и тот факт, что sCR1 (растворимый рецептор комплемента типа 1), введенный непосредственно в область ишемии или реперфузионного повреждения, может ингибировать повреждение тканей. Разработка рекомбинантного растворимого человеческого sCR1 без трансмембранного и цитоплазматического доменов может стать решающим шагом в терапии повреждения тканей в условиях ишемии и реперфузии, а также в других клинических ситуациях, обусловленных чрезмерной активацией системы комплемента. Комплемент-ингибирующая активность sCR1, его безопасность и длительный период полужизни, выявленные в клинических испытаниях, обещают скорейшее внедрение sCR1 в широкую клиническую практику в качестве эффективного, антикомплементного терапевтического агента.

### 2.5.5. Гемостатические свойства поврежденного эндотелия

Под термином «эндотелиальные повреждения» понимают такие изменения в эндотелии, которые происходят в результате воздействия таких повре-

ждающих стимулов (факторов), как механическая травма сосуда, цитокины, атерогенные стимулы (гомоцистеин, липопротеины низкой плотности — ЛПНП), липополисахариды (эндотоксины), иммунные комплексы и различные микроорганизмы. Таким образом, различные воспалительные, инфекционные и злокачественные онкологические заболевания, а также метаболические расстройства могут быть связаны с расстройством гемостаза в результате повреждения эндотелия и связанного с ним изменения его свойств.

Исследования последних лет свидетельствуют, что при повреждении эндотелия изменяется и активность тканевого фактора, активность тромбомодулина (система протеина С), активация фактора V, фибринолитическая активность (t-PA, PAI-1). Обычно активность этих факторов меняется согласованно, в соответствии с повреждающими стимулами, индуцирующими экспрессию тканевого фактора, а также супрессию активации протеина С и фибринолиза. Таким образом, поверхность поврежденного эндотелия из антитромботической превращается в протромботическую.

Ключевую роль при повреждении эндотелиоцитов играет экспрессия тканевого фактора, так как TF является мощным инициатором коагуляции.

Недавно был открыт дополнительный механизм генерации тромбина эндотелиальными клетками. Поврежденные эндотелиоциты (ЕС) экспрессируют так называемый активатор протромбина, который может генерировать тромбин независимо от внешнего или внутреннего пути коагуляции. Было обнаружено также, что некоторые невазкулярные клетки также способны экспрессировать активатор протромбина.

Кроме того, способность ЕС в культуре и сосудистых ЕС *in situ* к экспрессии трипсина подтверждает, что эта протеиназа также активно участвует в процессе коагуляции.

Регуляция системы протеина С поврежденными ЕС представляет большой интерес в связи с рецидивирующим характером тромбозов у пациентов с дефицитом компонентов системы протеина С (протеины С и S). Сниженная регуляция системы протеина С зависит от тромбомодулина, ЕС-мембранного протеина, который в норме активирует РС после образования комплекса тромбин—РС. Тромбомодулин структурно гомологичен ЛПНП-рецептору, который, в свою очередь, очень схож с рецептором, вовлеченным в эндоцитоз. Эффекты TNF-α на систему протеина С проявляются в повышении эндоцитоза и деградации тромбомодулина. Кроме того, TNF-α является цитоки-

ном, который снижает активацию протеина С и способен ингибировать РНК тромбомодулина. Механизм супрессии гомоцистеином активности тромбомодулина по-своему уникален. Уровень гомоцистеина в крови повышается при метаболическом расстройстве, связанном с тромбозами и сосудистыми заболеваниями (гомоцистеинемия, гомоцистеинурия). Гомоцистеин обладает свободной сульфгидрильной группой, тогда как и тромбомодулин, и протеин С содержат дисульфидные домены. Уменьшение числа ключевых для тромбомодулина и протеина С дисульфидных связей в результате воздействия гомоцистеина (или других сульфгидрильных аминокислот) ведет к повреждению функций этих молекул и ингибции активности протеина С.

Поврежденные ЕС могут активировать мембранный фактор V и тем самым повышать генерацию тромбина. В культуре ЕС гомоцистеин стимулирует синтез активатора фактора V и повышает фактор Ха-катализируемую активацию протромбина. Этот клеточный активатор расщепляет фактора V независимо от кливажа, индуцированного тромбином. Подобный кливаж фактора V наблюдается и при инкубации фактора V с атеросклеротическими сосудистыми полосками на модели животных в условиях гиперхолестеринемии.

Другим важным свойством ЕС является способность в условиях их повреждения снижать синтез t-PA и увеличивать — PAI-1, что снижает сосудистую фибринолитическую активность и ведет к усилению тромботического потенциала в результате недостаточного лизиса фибринового тромба.

**Гемостатические свойства эндотелия в разных участках сосудистой системы.** Гемостатическая активность ЕС в артериях, венах и капиллярах может значительно отличаться. Например, ЕС аорты в большей степени проявляет фактор V-активность, чем венозные ЕС, а PGI<sub>2</sub> (простаглицлин) — важнейший метаболит, секретируемый ЕС вен, — не продуцируется эндотелиоцитами капилляров. Антикоагулянтная активность эндотелия растет в геометрической прогрессии с уменьшением калибра сосуда. Например, концентрация тромбомодулина в микроциркуляции в 1000 раз выше, чем в крупных сосудах. Соответственно в крупных сосудах циркулирующий свободно тромбин катализирует коагуляцию, в то время как в микроциркуляции тромбин в основном связан с тромбомодулином, обуславливая антикоагуляцию. Таким образом, прокоагулянтная активность доминирует в артериальной циркуляции, а антикоагулянтная

активность — в микроциркуляции. Физиологическая роль такого распределения понятна: при артериальном повреждении необходимы быстрая секреция тромбина и образование фибринового сгустка, в то время как антикоагулянтные механизмы в венах и микроциркуляции, где ток крови замедлен, противостоят тромбозу.

**Клиническое значение гемостатических свойств эндотелия.** Существуют по крайней мере 2 типа клинических расстройств, прямо связанных с гемостатической дисфункцией ЕС. Наиболее часто эндотелиальные расстройства связаны с генетическими аномалиями протеинов, секретируемых или регулируемых эндотелиоцитами, лежащими в основе тромбоэмболических заболеваний. К хорошо известным расстройствам этой группы относятся дефициты протеинов C и S, дефекты синтеза или освобождения ТРА, повышенная PAI-1-секреция и синтез мутантного фактора V (FV Leiden), который сопровождается состоянием резистентности к активированному протеину C (APC-resistance).

Вторая группа расстройств представлена врожденными или приобретенными расстройствами в результате аккумуляции в крови субстанций, которые нарушают гемостатическую функцию ЕС. Примером таких расстройств гемостаза являются гомоцистеинемия и семейная гиперхолестеринемия. Гетеро- или гомозиготная гомоцистеинемия ведут к дефициту или аномалиям в энзиме цистатионин-β-синтазе, что сопровождается повышением уровня гомоцистеина, вторичному сосудистому повреждению, а соответственно, к нарушению гемостатической функции ЕС и тромбозам. При семейной гиперхолестеролемии повышенный уровень ЛПНП вызывает модификацию (оксигенацию) липопротеина сосудистой стенкой с последующим образованием окисленного ЛПНП (оЛПНП). Окисленные ЛПНП могут существенно повреждать ЕС и их функции, опосредуя тем самым тромботические проявления при сосудистых заболеваниях.

Другие приобретенные заболевания, связанные с повреждением ЕС, включают воспалительные расстройства, при которых повышен уровень цитокинов в плазме, а также инфекционные заболевания, связанные с грамотрицательными бактериями (эндотоксин). Эндотелиальные повреждения, вызванные энтерококком, вирусом простого герпеса (ВПГ), *Rickettsia rickettsii* или *Chlamydia pneumoniae*, в основном сопровождаются повышенной индукцией TF-активности.

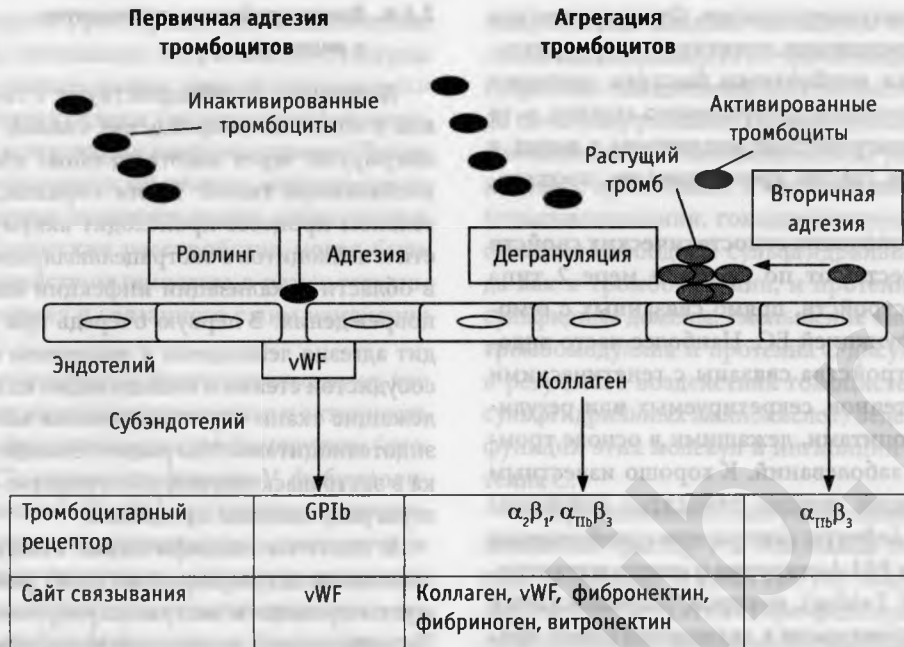
### 2.5.6. Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием

Лейкоциты взаимодействуют с сосудистой стенкой в ответ на повреждение тканей. При этом они мигрируют через эндотелиальные клетки в область воспаленной ткани. Таким образом, при воспалительном процессе происходит аккумуляция жидкости и лейкоцитов в экстрацеллюлярном пространстве в области локализации инфекции или физического повреждения. В первую очередь при этом происходит адгезия лейкоцитов к эндотелию на протяжении сосудистой стенки и последующий их диапедез в прилежащие ткани через соединения между соседними эндотелиоцитами. Миграция лейкоцитов из кровотока в экстраваскулярное пространство является тонко отрегулированным процессом.

В ответ на специфические стимулы различные лейкоциты аккумулируются через различные промежутки времени в экстраваскулярном пространстве. Так, при остром воспалении нейтрофилы быстро покидают кровоток в ответ на бактериальную инвазию. При хроническом воспалении лимфоциты проникают в ткани более отсрочено и обезвреживают вирусы и другие патогены посредством специфического иммунологического распознавания. Аллергический ответ нуждается также в миграции эозинофилов в ткани. Специализированной формой экстравазации лейкоцитов является непрерывная рециркуляция лимфоцитов через лимфоузлы и другие лимфоидные структуры. Этот процесс позволяет лимфоцитам встретиться с экзогенными агентами, которые должны быть распознаны антиген-презентативными клетками. Лимфоциты стимулируют таким образом приобретенную иммунологическую «память», что содействует их последующей миграции в нелимфатические ткани, инвазированные специфическими патогенами.

Лейкоцитарной адгезии и эмиграции способствуют следующие условия.

1. Гемодинамические изменения, способствующие повышению проницаемости сосудистой стенки и нарушению кровотока.
2. Экспрессия рецепторов на поверхности активированных ЕС, которые способствуют обратной адгезии лейкоцитов.
3. Освобождение сигнальных молекул, которые активируют лейкоциты.
4. Экспрессия активированными лейкоцитами рецепторов, усиливающих адгезию к эндотелию и способствующих миграции (рис. 2.5).



**Рис. 2.5.** Схема тромбоцитарного гемостаза:

1 — адгезия: в условиях гемодинамического стресса тромбоциты, осуществляя роллинг (rolling) на поверхности эндотелия, контактируют при помощи GPIb—V—IX с vWF в субэндотелии; при этом создается непрочная адгезия. Это приводит к передаче внутриклеточных сигналов и активации тромбоцитов; 2 — изменение формы и секреция: изменения цитоскелета приводят к изменению формы тромбоцитов, из  $\alpha$ -гранул происходит выброс фибриногена, vWF, тромбоспондин, фактор V, витронектин, из плотных телец происходит выброс АДФ, АТФ, серотонина и кальция; 3 — агрегация: активированные тромбоциты связываются при помощи рецепторов  $\alpha_{IIb}\beta_3$  с коллагеном. Другие тромбоциты связываются с тромбоцитами, связанными с поверхностью, и, в свою очередь, подвергаются вторичной активации

Проникновение лейкоцитов через эндотелий в ткани является важным для поддержания в том числе и противоопухолевого иммунитета, а также для защиты тканей от повреждений, вызванных инородными антигенами. Молекулы адгезии, вовлеченные во взаимодействия клетка—клетка и клетка—матрикс, являются членами четырех семейств рецепторов: селектинов, интегринов, подсемейства иммуноглобулинов (Ig) и кадеринов. Эти семейства рецепторов адгезии опосредуют целый комплекс процессов, ведущих к инфильтрации лейкоцитов в область воспаленных тканей. L-, P- и E-селектины вовлечены в инициальную, так называемую роллинг-адгезию, когда лейкоциты выстраиваются вдоль эндотелия с участием хемоаттрактантов, освобождающихся из эндотелиальных клеток сосудистой стенки. Хемоаттрактанты связываются с G-протеиновыми рецепторами лейкоцитов, вызывая сигнальную активацию интегринов, которые вместе с членами Ig-подсемейства ведут к «выстраиванию» лейкоцитов вдоль эндотелия сосудистой стенки и к последующей миграции лейкоцитов в ткани. Среди молекул, участвующих в прямой миграции

лейкоцитов в ткани, важную роль играют хемокины, которые секвестрированы на поверхности эндотелиальных клеток. Хемокины принадлежат семейству хемоаттрактантных цитокинов, классифицируемых в соответствии с наличием гомологичных аминокислотных последовательностей и цистеиновых участков следующим образом: CXC, CC и C. Семейство CXC-хемокинов в основном действует на нейтрофилы и негемапоэтические клетки; хемокины CC-семейства — на моноциты, эозинофилы и лимфоциты. Недавно были идентифицированы 4 класса CXC-семейства хемокинов. Эти протеины находятся как в форме мембранно-связанных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, так и в форме растворимых гликопротеинов. Последние формы обладают более мощной хемоаттрактантной активностью в отношении T-клеток и моноцитов, в то время как мембрано-связанные протеины индуцируют адгезию все же лейкоцитов.

Селектины связывают углеводные лиганды, содержащие фруктозу, включая так называемый сил-*Lewis\** (SLE\*). SLE\* может ингибировать адгезию

нейтрофилов, опосредованную E- и P-селектинами. Немногочисленные пока исследования показали, что нарушение взаимодействия между селектином и SLE\* может быть терапевтически успешным в условиях воспаления. Назначение *in vivo* анти-SLE\* моноклональных антител продемонстрировало кардиопротективный эффект у крыс с реперфузионным повреждением миокарда.

Активация комплемента играет ключевую роль в прямой миграции нейтрофилов в область воспаления и экспрессии рецепторов на лейкоцитах и тромбоцитах, что обуславливает адгезию и агрегацию в области тканевого повреждения.

**Гемодинамические изменения.** К ранним проявлениям при остром воспалении относится значительная дилатация кровеносных сосудов, сопровождающаяся миграцией протеинов плазмы и жидкости через сосудистую стенку.

В большей степени расширяются посткапиллярные вены. Вазодилатация и «просачивание» жидкости в ткани способствуют более тесному контакту между циркулирующими лейкоцитами и эндотелием венул. Быстрое высвобождение вазодилатирующих субстанций из эндотелиальных клеток развивается в ответ на такие агонисты, как тромбин или гистамин. Эти вазодилататоры, которые вызывают релаксацию сосудистых гладкомышечных клеток, включают простаглицлин — метаболит арахидоновой кислоты, синтезирующейся в циклооксигеназном пути, и эндотелиальный релаксирующий фактор (EDRF) — лабильная субстанция, идентичная или близкородственная оксиду азота (NO). Сосудистая проницаемость повышается в результате сокращения (контракции) эндотелиальных клеток в ответ на тромбин, гистамин или лейкотриен C<sub>4</sub>. Дополнительно это связано с изменением эндотелиального цитоскелета под действием таких воспалительных цитокинов, как IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ).

**Обратимая адгезия лейкоцитов к активированному эндотелию.** В процессе воспаления лейкоциты из тока крови «выстраиваются» и движутся вдоль эндотелиальной поверхности сосуда. Такой роллинг лейкоцитов требует определенных изменений эндотелия и происходит в области сосудистой стенки, граничащей с очагом воспаления. Эта обратимая адгезия опосредуется в основном группой рецепторов, известных как L-, E- и P-селектины. Каждый из трех селектинов содержит NH<sub>2</sub>-концевой домен, гомологичный семейству Ca<sup>2+</sup>-зависимых лектинов (C-тип), EGF-подобный участок, нескольких коротких повто-

ряющихся последовательностей, трансмембранный домен и короткий цитоплазматический хвост. Гены, кодирующие все три протеина, локализованы на 1-й хромосоме.

P-селектин синтезируется мегакариоцитами и эндотелиальными клетками. Он накапливается в мембранах секреторных гранул — в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel—Palade эндотелиальных клеток. После стимуляции такими быстрыми активаторами, как тромбин или гистамин, P-селектин в считанные минуты переходит на клеточные поверхности, покидая гранулы и тельца Weibel—Palade. P-селектин связывается с нейтрофилами, моноцитами, эозинофилами, T-клетками иммунологической памяти и клетками естественными киллерами (NK-клетки). Таким образом, P-селектин является быстро индуцируемым рецептором для лейкоцитов на поверхности активированных тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Максимальная экспрессия P-селектина на поверхности эндотелиальных клеток происходит в течение 5–10 мин после стимуляции тромбином или гистамином, затем в течение следующих 30–60 мин постепенно снижается в результате эндоцитоза протеина. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и ЛПС способны повышать уровень мРНК P-селектина, тем самым поддерживая механизм повышенной экспрессии P-селектина у мышей, однако эти медиаторы не обладают подобным эффектом в культуре эндотелиальных клеток человека. Тем не менее цитокин IL-4 или онкостатин M, который вырабатывается в области аллергического или хронического воспаления, способен повышать уровень мРНК P-селектина в культуре эндотелиальных клеток человека.

E-селектин также синтезируется эндотелиальными клетками, но только в ответ на ЛПС или воспалительные цитокины, такие как IL-1 $\beta$  или TNF- $\alpha$ . Пик экспрессии E-селектина на клеточной поверхности наблюдается через 4 ч после экспозиции цитокинов, затем его уровень падает в течение последующих 12–24 ч в результате интернализации протеина и его деградации в лизосомах. E-селектин связывается с нейтрофилами, моноцитами, эозинофилами и T-клетками памяти. Таким образом, E-селектин также является рецептором для лейкоцитов на поверхности активированных эндотелиальных клеток. Однако кинетика экспрессии E-селектина и медиаторы, индуцирующие ее, отличаются от таковых у P-селектина.

L-селектины экспрессируются на поверхности всех нейтрофилов, моноцитов и приблизительно 70% лимфоцитов. L-селектин связывается с цитокин-активированными эндотелиальными клетками. Таким

образом, L-селектин участвует в адгезии лейкоцитов к эндотелию в области воспаления. После активации нейтрофилов или лимфоцитов L-селектин быстро удаляется с клеточной поверхности путем протеолитического кливажа. Металлопротеиназы клеточной поверхности расщепляют L-селектин, что может снижать регуляцию L-селектин-опосредованной адгезии.

Подобно другим лектинам С-типа, селектины связываются с углеводными лигандами  $Ca^{2+}$ -зависимым способом.

Селектины связываются с такими сиализированными и фукозилированными олигосахаридами, как Lewis<sup>x</sup> (SLE<sup>x</sup>), концевым компонентом гликанов, связанных с гликопротеинами и гликолипидами большинства лейкоцитов и некоторых эндотелиальных клеток. Хотя эти клетки должны быть сиализированными и фукозилированными при взаимодействии с селектинами, аффинность селектинов к изолированным SLE<sup>x</sup>-подобным олигосахаридам очень низка. Помимо этого, L- и P-селектины, но не E-селектин, связывают сульфатированные молекулы, например гепарин и сульфатиды. Таким образом, селектины с высокой аффинностью связываются только с несколькими гликопротеинами лейкоцитов или эндотелиальных клеток, и эти гликопротеины должны быть сиализированными и фукозилированными при взаимодействии с селектинами. Более того, они должны быть сульфатированы для оптимального связывания с L- или P-селектинами.

Лейкоцитарный роллинг вдоль эндотелия обусловлен взаимодействием L-селектина с лигандами на поверхности эндотелиальных клеток и посредством взаимодействия E- и P-селектинов на активированных эндотелиоцитах с лигандами на лейкоцитах. Физиологическая роль и важность селектинов была доказана при обнаружении врожденного расстройства метаболизма фукозы, называемого дефицитом лейкоцитарной адгезии 2 (LAD-2). У индивидуумов с LAD-2 отсутствует экспрессия лигандов селектина на лейкоцитах или на эндотелиальных клетках, в результате не происходит роллинг лейкоцитов и связывание их с E- и P-селектиновыми поверхностями. Клинически это проявляется более высокой заболеваемостью инфекционными болезнями, что, в свою очередь, еще раз подтверждает важность селектинов в инициации лейкоцитарной активности.

Из всего вышеизложенного следует, что лейкоциты не требуют активации для связывания с эндотелием посредством селектинов. Скорее должны быть активированы эндотелиальные клетки для осуществ-

вления экспрессии E- и P-селектинов и/или лигандов для L-селектина. В свою очередь, транзиторная селектин-опосредованная адгезия лейкоцитов способствует освобождению активаторов из стимулированного эндотелия или окружающих тканей.

**Освобождение сигнальных молекул, активирующих лейкоциты.** Лейкоциты могут быть стимулированы различными молекулами. Способность этих молекул связываться с клетками-мишенями зависит от экспрессии в течение определенного промежутка времени на лейкоцитах, которые адгезируются к эндотелию в области воспаления. К сигнальным молекулам относятся хорошо известные фосфолипидные сигнальные молекулы, PAF эндотелиоцитов и др., которые стимулируют как нейтрофилы, так и тромбоциты. Тромбин или гистамин индуцируют быстрый транзиторный синтез и экспрессию PAF на поверхности эндотелиальных клеток. Далее P-селектин опосредует связь нейтрофилов с поверхностью активированных эндотелиальных клеток, где происходит их активация при взаимодействии PAF, экспрессированного на поверхности активированного эндотелия, и PAF-рецепторов на нейтрофилах. Активированные нейтрофилы, в свою очередь, «включают» и другие молекулы адгезии, которые усиливают адгезию нейтрофилов. Другим активатором нейтрофилов является IL-8 и другие хемокины, которые могут связываться с протеогликаном на апикальной поверхности эндотелия, препятствующими диффузии этих хемокинов в кровотоки. Так, E-селектин связывает нейтрофилы с активированным эндотелием, подготавливая их таким образом для последующей активации IL-8 посредством взаимодействия с IL-8-рецептором.

Нейтрофилы активируются также протеином системы комплемента C5a — бактериальным хемоаттрактантом и лейкотриеном B<sub>4</sub>. Макрофаги, эндотелиальные клетки или другие клетки в области воспаления (хронического или аллергического) секретируют различные хемокины, такие как MCP-1 или эотаксин, которые активируют некоторые мононуклеарные клетки или эозинофилы.

Взаимодействие селектин—лиганд само по себе вызывает передачу сигнала внутрь лейкоцита. Большинство исследований свидетельствует, что адгезия лейкоцитов с очищенными E- или P-селектинами не вызывает сверхактивации, сопровождаемой повышением функции сверхинтегринов, секрецией содержимого гранул или освобождением радикалов кислорода, цитокинов или других молекул. Такое взаимодействие (селектин—лиганд) может продуциро-

вать, в свою очередь, сигналы, которые интегрируются с сигналами, индуцированными хемокинами или липидными аутокоидами, что способствует усилению активации лейкоцитов. Например, Р-селектин потенцирует свойство PAF и других агонистов стимулировать нейтрофилы. Моноциты синтезируют цитокины только при инкубации с Р-селектином и PAF, но не секретируют их при инкубации с Р-селектином или PAF по отдельности. Связывание L-селектина на нейтрофилах с антителами или сульфатидами (сульфатированный углеводный лиганд для L-селектина) вызывает повышение уровня свободного цитозольного кальция и потенцирует окислительные повреждения в ответ на бактериальный пептид формин-метионил-лейцил-фенилаланин. Такая потребность в стимуляции различных сигналов может ограничивать чрезмерную стимуляцию лейкоцитов в области, где наряду с различными агонистами экспрессируются селектины или селектиновые лиганды.

**Экспрессия рецепторов адгезии активированными лейкоцитами.** Интегрины, представляющие собой гетеродимерные молекулы, состоят из нековалентно связанных  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц и являются широко распространенными рецепторами, которые опосредуют различные взаимодействия типа клетка—клетка, клетка—матрикс. Лейкоциты экспрессируют определенные специфические интегрины на своей поверхности, которые играют важную роль в адгезии к эндотелиальным и другим клеткам. Так, три  $\beta_2$ -интегрин, или молекулы CD11/CD18, обнаружены только на лейкоцитах и содержат общую для всех трех  $\beta$ -цепь, связанную с одной из трех различных  $\alpha$ -цепей. Лейкоцитарный опосредующий функцию антиген-1 (LFA-1 или CD11/CD18) присутствует на всех лейкоцитах. Важность этих молекул была подтверждена при обнаружении генетического дефекта  $\beta$ -субъединиц интегринов, обуславливающего недостаточную экспрессию всех трех  $\beta$ -интегринов и проявляющегося состоянием, называемым дефицитом адгезии лейкоцитов 1. У таких пациентов развиваются бактериальные инфекции, угрожающие жизни, поскольку в очаге инфекции происходит аккумуляция дефектных нейтрофилов. Mac-1 (CD11/CD18) и P150/95 (CD11c/CD18) экспрессируются на миелоидных клетках. Представители  $\alpha_4$ -семейства интегринов —  $\alpha_4\beta_1$  (VLA-4, very late antigen 4) и  $\alpha_4\beta_7$  (LPAM, lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule) — представлены на эозинофилах и мононуклеарных клетках, но не на нейтрофилах. Присутствие этих интегринов объясняет, почему лимфоциты, а не нейтрофилы, аккумулируются

в очаге воспаления у больных с дефицитом адгезии лейкоцитов 1.

Подобно некоторым другим интегринам (в частности,  $\alpha\beta_3$ -интегрины тромбоцитов),  $\beta_2$ -интегрины поддерживают адгезивные взаимодействия только в случае, если клетки, экспрессирующие их, активированы. В свою очередь, клеточная активация также усиливает функцию  $\alpha_4$ -интегринов, хотя некоторые клетки обладают способностью экспрессировать уже активные формы этих молекул. Сигналы «изнутри-наружу» повышают связующую способность интегринов через конформационные изменения этих молекул и через изменения перераспределения различных молекул на клеточной поверхности, опосредованные цитоскелетными взаимодействиями.

Интегрины на активированных лейкоцитах взаимодействуют с эндотелиальными контррецепторами — членами семейства иммуноглобулинов (Ig). Эти протеины имеют серию протеин-подобных доменов, каждый из которых состоит из 90–100 аминокислот. LFA-1 связывается с двумя Ig-подобными протеинами — молекулами интерцеллюлярной адгезии 1 и 2 (ICAM-1 и ICAM-2). Mac-1 связывается с ICAM-1 и одним или более еще неизвестных контррецепторов, но не с ICAM-2. Эндотелиальные контррецепторы для P150/95 еще не идентифицированы, но, вероятно, принадлежат к семейству Ig.  $\alpha_4\beta_1$  и  $\alpha_4\beta_7$  связываются с Ig-доменом MAdCAM-1 (mucosal addressin-cell adhesion molecule-1) — эндотелиальным протеином с отдельным муциноподобным участком, который опосредует также и связь с L-селектином. Лейкоцитарные интегрины также связываются и с лигандами, отличными от Ig-молекул. Фибриноген одновременно стимулирует как Mac-1 на лейкоцитах, так и ICAM-1 на эндотелиальных клетках, выполняя роль молекулярного мостика для адгезии лейкоцитов.  $\alpha_4\beta_1$  связывается с CS-1 (connecting segment-1) участком фибронектина, который может присутствовать на апикальной поверхности эндотелия. Адгезия активированных лейкоцитов к эндотелиальным клеткам через  $\beta_2$ -интегрины не требует активации эндотелиальных клеток. Базальный уровень ICAM-1 присутствует на поверхности эндотелиальных клеток, хотя при стимуляции IL-1 $\beta$  или TNF- $\alpha$  уровень его повышается в течение 6–12 ч после стимуляции. ICAM-2 в норме экспрессирован на поверхности эндотелиальных клеток и не зависит от цитокиновой регуляции. Однако связывание экспрессированного на активированных лейкоцитах  $\alpha_4\beta_1$  с сосудистой молекулой адгезии 1 (VCAM-1) происходит только после того, как синтез



последнего индуцирован цитокин-активированными эндотелиальными клетками. Пик экспрессии VCAM-1 наблюдается через 12–24 ч после стимуляции и персистирует по меньшей мере 3 дня.

В статичных или неизменяющихся условиях связывание  $\beta_2$ -интегринов с соответствующими Ig-подобными контррецепторами обеспечивает прочную адгезию активированных лейкоцитов к эндотелию. Тем не менее  $\beta_2$ -интегрины сами по себе не поддерживают клеточную адгезию при изменяющихся условиях. Например, активированные нейтрофилы не адгезируются к иммобилизованному очищенному ICAM-1. Напротив, нестимулированные нейтрофилы движутся вдоль поверхности (роллинг), связанной с P-селектином и ICAM-1, и образуют стабильную связь после предварительной активации. Нейтрофилы выстраиваются вдоль цитокин-активированных эндотелиальных клеток, связываются с E-селектином и формируют прочную  $\beta_2$ -интегрин-опосредованную связь после активации нейтрофилов. Блокада E-селектина моноклональными антителами предотвращает образование стабильной связи с интегринными. *In vivo* ингибиторы функции селектинов предотвращают роллинг лейкоцитов в воспаленных венах, в то время как ингибиторы  $\beta_2$ -интегринов предотвращают стабильное прикрепление нейтрофилов к эндотелию, но не влияют на роллинг. Таким образом, селектины в первую очередь поддерживают транзитное взаимодействие лейкоцитов с эндотелием, что позволяет лейкоцитам в течение адекватного времени активироваться и образовывать прочный контакт через  $\beta_2$ -интегрин-зависимый механизм.

Альфа-4-интегрины опосредуют и прикрепление, и роллинг лейкоцитов в токе крови с VCAM-1 или MAdCAM-1. В зависимости от степени активации  $\alpha_4$ -интегринов, некоторые клетки кровотока прикрепляются и затем задерживаются на поверхности эндотелия. Таким образом, некоторые интегрины, подобно селектинам, могут опосредовать инициальное связывание лейкоцитов. Несмотря на это  $\alpha_4$ -интегрины оптимально функционируют совместно с селектинами, а последовательные процессы прикрепления, роллинга и прочной адгезии являются основным механизмом «комплектации» лейкоцитов на сосудистой стенке.

После прочной адгезии к эндотелию, лейкоциты мигрируют через межклеточные соединения эндотелиоцитов в ткани. Миграция лейкоцитов в первую очередь требует уменьшения адгезивной связи с эндотелием. После того как лейкоциты активированы, L-селектин удаляется, и лиганд гликопротеина

P-селектина-1 (PSGL-1) переходит из микрососудов в клетки капсулы почечного клубочка (подоциты). P-селектин удаляется из эндотелиальных клеток путем быстрого эндоцитоза. Повышенная связывающая активность лейкоцитарных интегринов является транзитной и ведет к дальнейшему ослаблению адгезии. Миграция происходит благодаря хемотаксическому градиенту. Важность интегринов в трансэндотелиальной эмиграции подтверждается сниженным проникновением нейтрофилов в инфицированные ткани у лиц с дефицитом  $\beta_2$ -интегринов, а также свойством анти- $\beta_2$ -антител ингибировать эмиграцию лейкоцитов *in vivo*. Адгезия активированных лейкоцитов к эндотелию вызывает дезорганизацию эндотелиальных межклеточных соединений и тем самым способствует эмиграции. Гомотипные взаимодействия Ig-подобной молекулы PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1) с лейкоцитами и эндотелиальными клетками также способствуют эмиграции. Миграция нуждается в контролируемом протеолитическом «растворении» субэндотелиального матрикса, что способствует пассивному прохождению лейкоцитов в подлежащие ткани.

Дифференцированная экспрессия селектинов, интегринов и их контррецепторов регулирует аккумуляцию лейкоцитов в тканях. Индуцированная экспрессия эндотелиальными клетками P-селектина, E-селектина или лигандов для L-селектина ограничивает инициальную адгезию лейкоцитов и миграцию их в ткани, когда имеет место активация эндотелия. Стабильная адгезия специфических субклассов лейкоцитов может быть результатом генерации агонистов, стимулирующих исключительно лейкоциты или интегрины на лейкоцитах, или результатом регуляции эндотелиальных Ig-подобных молекул, которые распознают интегрины, представленные на некоторых (но не на всех) лейкоцитах.

Таким образом, множественная система контроля может обеспечивать ответ в виде быстрого перехода нейтрофилов в ткани, инвазированные бактериями, эмиграцию эозинофилов в ответ на аллергические медиаторы и дополнительную эмиграцию лимфоцитов в область, инфицированную внутриклеточными патогенами, например вирусами.

**Взаимодействия лейкоцит—лейкоцит.** В течение воспалительного процесса лейкоциты взаимодействуют не только с поверхностью эндотелиальных клеток, но и друг с другом. Лейкоциты из тока крови связываются с лейкоцитами, уже адгезированными к поверхности эндотелиальных клеток. Это связывание



является обычно транзитным, хотя лейкоциты также движутся вдоль адгезированных лейкоцитов, которые, в свою очередь, сами совершают роллинг вдоль поверхности эндотелиальных клеток. Таким образом, взаимодействие лейкоцит—лейкоцит обеспечивает основной механизм для усиления лейкоцитарной аккумуляции у сосудистой стенки. Лейкоцит-лейкоцитарные взаимодействия инициируют селектины. L-селектин лейкоцита из кровотока или адгезированного лейкоцита может связываться с лигандами на других лейкоцитах, опосредуя таким образом двунаправленный механизм для быстрого связывания в условиях тока крови. Исследования с анти-PSGL-1 моноклональными антителами показали, что L-селектин инициирует связывание, в частности, через взаимодействие с определенным аминотерминальным участком PSGL-1, P-селектин которого распознается им.

Другие лиганды также могут осуществлять L-селектин-индуцированный контакт лейкоцитов друг с другом. Добавление к суспензии нейтрофилов такого агониста, как формил-метионил-лейцил-фенилаланин, вызывает образование стабильных нейтрофильных агрегатов через взаимодействие  $\beta_2$ -интегрина Mac-1 с лигандом на противоположной клетке. Аналогичным образом лейкоциты тока крови, которые связываются через L-селектин с адгезированными активированными лейкоцитами сосудистой стенки, могут усиливать их адгезию через взаимодействие с функциональными  $\beta_2$ -интегринами адгезированных лейкоцитов. Таким образом, последовательный процесс связывания, активации и прочной адгезии, направленный на взаимодействие эндотелиальная клетка—лейкоцит, также включает и взаимодействия лейкоцит—лейкоцит.

**Взаимодействия тромбоцит—лейкоцит.** В ответ на сосудистое повреждение тромбоциты адгезируют к субэндотелиальным структурам, образуя тромбоцитарный сгусток, представляя мембранную поверхность, которая поддерживает генерацию тромбина и фибрина. В некоторых случаях нейтрофилы и моноциты также ассоциируются с тромбоцитарными агрегатами в области геморрагии. *In vitro* тромбоциты связываются с миелоидными клетками и некоторыми лимфоцитами, но только после активации агонистами, такими как тромбин. Активация тромбоцитов нуждается в наличии P-селектина, который мобилизуется из  $\alpha$ -гранул на клеточную поверхность, где он опосредует контакт клетка—клетка при связывании с PSGL-1 на лейкоцитарной поверхности. Нейтрофилы из тока крови связываются и совершают роллинг вдоль ад-

гезированных тромбоцитов. Агонисты нейтрофилов вызывают роллинг лейкоцитов и их прочную связь с поверхностью тромбоцитов через взаимодействие с  $\beta_2$ -интегрина Mac-1 с лигандами на поверхности тромбоцитов. Тромбоциты экспрессируют ICAM-2, лиганд для  $\beta_2$ -интегрина LFA-1, но взаимодействие между этими двумя протеинами не усиливает тромбоцит-нейтрофильную адгезию. В некоторых случаях роллинг лейкоцитов спонтанно задерживается, подтверждая тем самым, что активированные тромбоциты могут экспрессировать сигнальные молекулы, которые активируют нейтрофилы. Тромбоцит-лейкоцитарные взаимодействия также включают этапы связывания, активации и окончательной прочной адгезии.

Физиологическое значение тромбоцит-лейкоцитарного взаимодействия не совсем ясно. *In vivo* P-селектин на активированных тромбоцитах связывается с лигандами L-селектина эндотелиальных клеток и PSGL-1 на циркулирующих лейкоцитах. Таким образом, активированные тромбоциты выступают в роли моста, который доставляет лейкоциты сосудистой стенке, обеспечивая иной механизм аккумуляции лейкоцитов в лимфоидных тканях или в очаге инфекционного повреждения тканей. Однако лейкоциты также могут доставлять тромбоциты в область воспаления, осуществляя механизм высвобождения тромбоцитарного фактора 4 (PF4), тромбоцитарного фактора роста и других тромбоцитарных хемокинов.

Адгезия активированных тромбоцитов к лейкоцитам повышает секрецию цитокинов, TF или других медиаторов лейкоцита. Такие взаимодействия могут усиливать как воспаление, так и активировать систему гемостаза.

**Патологические взаимодействия лейкоцитов.** Дeregуляция процессов адгезии и аккумуляции лейкоцитов вызывает повреждение тканей при различных воспалительных или тромбоцитарных расстройствах. Избыточная аккумуляция лейкоцитов участвует в патогенезе различных воспалительных заболеваний, таких как ишемическое реперфузионное повреждение, грамотрицательный шок, ревматоидный артрит и др. Повреждение ткани происходит в результате высвобождения свободных радикалов кислорода, протеиназ и других медиаторов. Молекулы адгезии играют в этом процессе огромное значение.

Активированный комплемент и радикалы кислорода, которые часто обнаруживаются при сепсисе и ишемическом реперфузионном синдроме, мобилизуют P-селектин на поверхности эндотелиальных клеток

*in vitro*. Радикалы кислорода пролонгируют экспрессию Р-селектина на клеточной поверхности, в основном ингибируя эндцитоз. Эндотелиальная дисфункция снижает образование NO — «мусорщика» радикалов кислорода, который в норме препятствует экспрессии Р-селектина. Гипоксия также вызывает транслокацию Р-селектина на поверхности эндотелиальных клеток. Характерно, что моноклональные антитела и другие ингибиторы Р-селектина значительно редуцируют аккумуляцию нейтрофилов и повреждение ткани в большинстве ишемических реперфузионных моделей. Антитела к Р-селектину снижают аккумуляцию нейтрофилов в тканях у крыс, инъецированных ЛПС, а также в некоторых моделях острого повреждения легкого у крыс. Антитела к L-селектину также снижают повреждение ткани в реперфузионно-ишемической модели и в некоторых моделях острого повреждения легкого. Таким образом, L- и Р-селектины в совокупности могут выполнять не только физиологическую функцию, но и вовлекаться в процесс лейкоцитопосредованного повреждения тканей при некоторых острых воспалительных расстройствах.

Окисляясь, ЛПНП активируют как тромбоциты, так и эндотелиальные клетки, способствуя Р-селектин-зависимой агрегации тромбоцитов и лейкоцитов и адгезии лейкоцитов к артериальному эндотелию *in vitro* и *in vivo*. Курение способствует освобождению радикалов кислорода и вызывает подобные эффекты *in vivo*. Некоторые вирусные инфекции пролонгируют экспрессию Р-селектина на поверхности эндотелиальных клеток. При атеросклерозе наблюдается экспрессия Р-селектина на апикальной поверхности эндотелия атеромы, а также локальный синтез IL-4 или онкостатина М субэндотелиальными макрофагами или Т-клетками. Экспрессированный на эндотелии Р-селектин дополнительно может «привлекать» моноциты, в частности в области бифуркации артерии, где ток крови медленнее. Разрыв атеросклеротической бляшки вызывает агрегацию тромбоцитов и образование тромбина. Лейкоциты, аккумулярованные на адгезированных тромбоцитах, могут экспрессировать ТГ и, как следствие этого, усиливают образование тромбина и фибрина. Исходя из вышесказанного, вполне объясним феномен усиления фармакологического тромбозиса в экспериментальной модели у приматов при введении моноклональных антител к Р-селектину. Участие лейкоцитов в патогенезе воспалительных и тромботических расстройств открывает интересную перспективу в стратегии лечения, которая подразумевает мероприятия, препятствующие патологической

аккумуляции лейкоцитов. Антиадгезивные препараты, включающие различные моноклональные антитела, пептиды, растворимые рекомбинантные протеины или олигосахариды, блокируют молекулы адгезии на эндотелии, лейкоцитах или тромбоцитах. Также терапевтические агенты могут быть использованы в сочетании с другой терапией. Так, например, при острой окклюзии коронарной артерии лечение включает тромботические препараты для восстановления кровотока и препараты, блокирующие агрегацию тромбоцитов с целью предотвращения острой реокклюзии, а также агенты, предотвращающие адгезию лейкоцитов с целью минимализации реперфузионного повреждения. Потенциальный риск таких агентов заключается в том, что помимо патологического может пострадать и физиологический процесс адгезии и аккумуляции лейкоцитов и, как следствие, снижается сопротивляемость организма в отношении инфекции. Тем не менее в экспериментальных исследованиях антитела к Р- или L-селектинам не вызывали существенного повышения инфекционных заболеваний. Возможно это связано со свойством  $\alpha_4$ -интегринов связывать моноклеарные лейкоциты и эозинофилы с эндотелием.

**Закключение.** Нормальный эндотелий отвечает за вазодилатацию, ингибицию активации тромбоцитов и лейкоцитов и контроль роста и пролиферации сосудистых клеток. Оксид азота (NO) является наиболее важным медиатором этих процессов. Множество других факторов, также синтезируемых или метаболизируемых в эндотелии, включая продукты арахидоновой кислоты, брадикинин, ангиотензин II и эндотелин, могут также играть значительную роль, однако их эффект выступает на передний план, когда функция NO нарушена фармакологическими препаратами или в результате сосудистых заболеваний. Большинство патологических сосудистых проявлений есть следствие нарушения баланса между NO и другими факторами, продуцируемыми клетками крови. Агрегация тромбоцитов, которая является ключевым механизмом, опосредующим острые кардиоваскулярные синдромы при коронарной и церебральной ишемии, является истинным примером взаимосвязи между субстанциями, освобождаемыми из эндотелия и тромбоцитов. Ингибиция адгезии и агрегации тромбоцитов осуществляется не только через освобождение NO нормальными эндотелиальными клетками и тромбоцитами, но и благодаря синтезу PGI<sub>2</sub> эндотелиальными клетками из PGH<sub>2</sub>, тем самым способствуя усилению антиагрегантного эффекта. Более того, вазоактивный ответ на тромбоцитарные субстанции прямо зависит

от NO, освобождаемого из эндотелиальных клеток, или, в отсутствие нормального функционирования эндотелиальных клеток, от рецепторов гладкомышечных клеток, которые опосредуют вазоконстрикцию.

Развитие сосудистых заболеваний также может быть результатом дисбаланса между вазоактивными факторами, так как все известные факторы риска возникновения кардиоваскулярных заболеваний повреждают функцию эндотелиальных клеток уже задолго до появления каких-либо структурных повреждений или клинических проявлений. Это касается и проблемы тромбоэмболических осложнений в акушерстве, гинекологии, онкологии и других областях медицины, поскольку часто исподволь происходящие и остающиеся невыясненными эндотелиальные нарушения ведут к неожиданным для практических врачей тромботическим проявлениям, а в ряде случаев могут участвовать и в патогенезе акушерской патологии. Поскольку гипертензия, агрегация тромбоцитов, лейкоцитарная инфильтрация и атеросклеротические повреждения усиливаются при фармакологической ингибиции NO, вполне вероятно, что такое повреждение жизненных функций в условиях кардиоваскулярных факторов риска способствует дальнейшему прогрессированию этих проявлений при сосудистых заболеваниях. А так как такие известные факторы риска сосудистых заболеваний, как гипертензия, диабет и гиперхолестеринемия, быстро и повреждающе влияют на эндотелиальную функцию, исследователи единогласно придерживаются мнения о необходимости понимания врачами важности функции эндотелия и немедленного, «агрессивного» лечения эндотелиальных расстройств, в первую очередь, конечно, путем минимизации факторов риска.

Недавние исследования показали, что поврежденная функция эндотелиальных клеток не является необратимым процессом при сосудистых заболеваниях и может быть восстановлена путем максимального устранения факторов риска, изменением образа жизни, использованием антиоксидантов и пр.

Таким образом, для исследователей изучение функции эндотелиальных клеток может служить в качестве мониторинга прогрессирования сосудистого заболевания, его возникновения или успешности его лечения.

## 2.6. Механизмы формирования фибрина и его функции

Образование фибрина и его стабилизация представляют собой финальный этап формирования тромба, при котором растворимый фибриноген превращается в нерастворимый фибрин под действием

тромбина и фактора XIIIa. Превращение фибриногена в нерастворимый фибриновый матрикс включает 3 фазы: 1) отщепление фибринопептидов под действием тромбина; 2) полимеризация фибрина; 3) ковалентная стабилизация под действием фактора XIIIa.

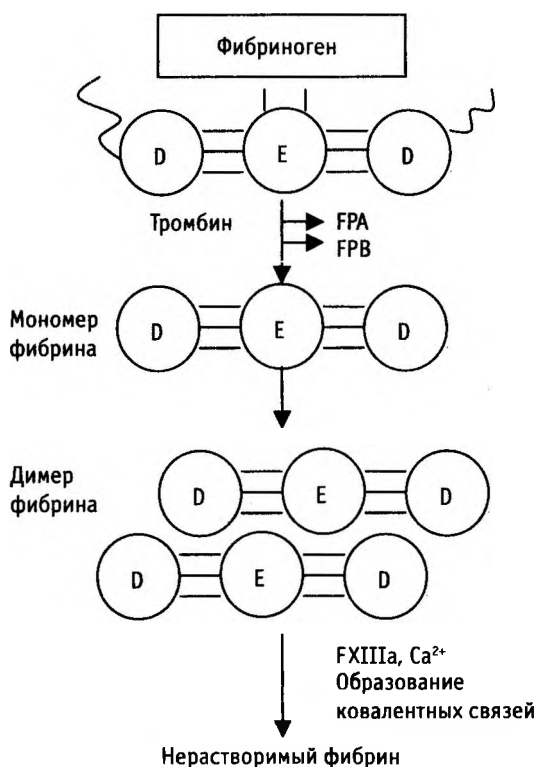
Наследственные или приобретенные аномалии протеинов свертывающей системы, вовлеченных в процесс стабилизации фибрина, могут вести к серьезным геморрагическим проявлениям, что демонстрирует важность этих протеинов в регуляции гемостаза. Фибрин, образующийся в отсутствие фактора XIIIa, не может обеспечивать адекватный матрикс для заживления раны или надежный барьер, препятствующий кровопотере.

Фибриноген является сложным 3-доменным дисульфидно связанным гликопротеином, молекула которого состоит из двух симметричных половин, каждая из которых содержит по три полипептидные цепи: A $\alpha$ , B $\beta$  и  $\gamma$ . Молекулярная масса молекулы фибриногена составляет 340 кДа, при этом молекулярные массы A $\alpha$ , B $\beta$  и  $\gamma$ -цепей соответственно составляют 63,5; 56,0 и 47,0 кДа.

Наряду с миозином и актином, фибриноген относится к фибринозным протеинам. Молекула фибриногена имеет диаметр 9 нм при длине около 4,5 нм. Центральные домены (E-домены) имеют диаметр 5 нм, а аминотерминальные концы всех шести полипептидных цепей образуют N-концевые дисульфидные «узлы». Два D-домена каждой половины молекулы фибриногена образованы двумя «наружными узлами», составленными C-концами B $\beta$ - и  $\gamma$ -цепей (рис. 2.6). E-домен отделен от D-доменов спиралевидным участком, состоящим из 11–112 аминокислот каждой цепи (A $\alpha$ , B $\beta$  и  $\gamma$ ), так называемым «coiled-coil»-доменом. Спиралевидную структуру этот домен имеет благодаря дисульфидным S-S мостикам, которые обеспечивают механическую стабильность молекулы.

Третичная структура молекулы фибриногена делает ее доступной для селективного протеолитического кливажа. Плазмин в первую очередь отщепляет C-концевую гидрофильную треть A $\alpha$ -цепи с образованием фрагмента X (M $r$  = 240–260 кДа). Фрагмент X из двух «coiled-coil»-доменов расщепляется с образованием фрагмента D (M $r$  = 100 кДа) и в дальнейшем расщепляется в области оставшегося «coiled-coil»-участка с образованием вторичных фрагментов D и E (M $r$  = 45 кДа).

Цепи фибриногена гомологичны друг другу (первичная структура полипептидов). A $\alpha$ -цепь, протяженностью в 610 аминокислот, состоит из трех



**Рис. 2.6.** Процесс образования фибрина.

Фибриноген состоит из центрального домена (E), соединенного с двумя концевыми доменами (D) при помощи двух пар полипептидных цепей, называемых A $\alpha$ , B $\beta$  и  $\gamma$ . Формулу интактного фибриногена можно представить следующим образом: (A $\alpha$ , B $\beta$ ,  $\gamma$ )<sub>2</sub>. Под действием тромбина происходит трансформация фибриногена в фибрин. Этот процесс происходит в три этапа. Сначала под действием тромбина происходит отщепление N-концевых участков полипептидных цепей фибрина с образованием фибринопептидов А и В (FPA и FPB). При этом образуются мономеры фибрина. Последним этапом является стабилизация фибрина за счет образования ковалентных связей

эквивалентных участков. N-концевой участок (с 1-й по 194-ю аминокислоту) связан дисульфидными связями с двумя B $\beta$ - и  $\gamma$ -цепями. Участок с 195-й по 239-ю аминокислоту является протеиназа-чувствительным доменом, содержащим большое количество пролинов и четыре плазмин-кливажных участка. Средняя треть A $\alpha$ -цепи (аминокислоты 240–424-я) богата неполярными аминокислотами и содержит тандем повторяющихся последовательностей из 13 аминокислот. Два глутаминовых остатка от аминокислот 328 и 366 составляют перекрестно связанный «акцепторный» участок A $\alpha$ -цепи. Так, фибриноген и  $\alpha_2$ -антиплазмин-связывающие участки присутствуют в C-конце A $\alpha$ -цепи.

B $\beta$ -цепь, протяженностью в 461 аминокислоту, также состоит из трех участков. Первые 80 аминокислот почти на 15% идентичны A $\alpha$ -цепи и вместе с N-концами других цепей образуют E-домен, или N-концевой дисульфидный узел. Средний участок цепи (аминокислоты 81–192-я) содержит дисульфидно связанные петли колец в составе «coiled-coil»-домена. Третий участок (аминокислоты 193–461-я) входят в состав D-домена.

Гамма-цепь, которая состоит из 411 аминокислот, состоит из 3 участков. Первый состоит всего из 18 аминокислот. Второй участок (средний, с 19-й по 129-ю аминокислоту) содержит дисульфидные кольца в составе «coiled-coil»-домена. Последний участок (130–411-я аминокислоты) образует глобулярный сегмент D-домена. Гамма- и B $\beta$ -цепи имеют почти 35% идентичных аминокислотных последовательностей в концевой трети молекулы. Однако  $\gamma$ -цепь содержит C-концевую последовательность из 18 аминокислот, которая участвует в FXIIIa-опосредованном перекрестном связывании. C-конец  $\gamma$ -цепи также содержит последовательности, обуславливающие склеивание молекул под действием стафилококка, клеточную адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Ионы кальция Ca<sup>2+</sup> модулируют структуру и функцию фибриногена. Молекула фибриногена обладает тремя Ca<sup>2+</sup>-связывающими участками. Два из этих участков составлены аминокислотными остатками 311–336  $\gamma$ -цепи в D-домене. Когда Ca<sup>2+</sup> связывается с этими участками,  $\gamma$ -цепь защищена от расщепления плазмином. Третий Ca<sup>2+</sup>-связывающий участок расположен в E-домене.

Ионы Ca<sup>2+</sup> также регулируют полимеризацию фибрина при латеральной ассоциации протофибрилл с образованием фибриновых нитей.

Углеводы  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепей также играют роль в полимеризации фибрина. Углеводы связаны с аминокислотами фибриногена N-гликозидными связями. Дефекты полимеризации фибрина развиваются, когда с фибриногеном связываются аномальные углеводы, в особенности остатки сиаловой кислоты, что имеет место при циррозе печени.

В молекуле фибриногена обнаружены две различные (как по размерам, так и по заряду) формы  $\gamma$ -цепи. Гамма-цепь, составляющая 85% молекулы, короче и более положительно заряжена, нежели  $\gamma$ -цепь, которая длиннее и заряжена более отрицательно (составляет около 15% в молекуле). Две формы  $\gamma$ -цепи всегда присутствуют в молекуле фибриногена, хотя механизмы физиологического контроля этого соотношения

еще не ясны. С-концевая последовательность не влияет на перекрестное связывание фибрина, но влияет на свойство фибриногена, содержащего  $\gamma$ -цепь, поддерживать агрегацию тромбоцитов. Последние исследования свидетельствуют, что  $\gamma$ -цепь является своеобразным «транспортным» зимогена (фактора XIII) в циркулирующей крови.

**Образование фибринопептидов А и В.** Первая фаза образования фибрина складывается из кливажа двух специфических Arg–Gly связей в А $\alpha$ - и В $\beta$ -цепях под действием тромбина с освобождением фибринопептидов А и В из N-концов молекулы. Освобождение фибринопептида А (А $\alpha$  с 1-й по 16-ю аминокислоту) инициирует процесс, при котором фибрин превращается в гель, состоящий из связанных друг с другом фибриновых волокон.

В первую очередь происходит отщепление FPA; фибринопептид В подвергается кливажу в меньшей степени. Однако в процессе связывания фибриновых волокон степень кливажа FPB значительно увеличивается. Кливаж FPB тромбином может усиливаться как за счет конформационных изменений, индуцированных полимеризацией фибрина, так и за счет освобождения FPB из растворимых полимеров фибрина.

**Образование полимеров фибрина.** Во вторую фазу образования фибрина тромбин-катализируемое освобождение FPA и В обнажает 2 связывающих участка в центральном E-домене и ведет к образованию молекул-мономеров фибрина, которые затем образуют полимеры фибрина. Связывающие участки центрального E-домена мономеров фибрина могут взаимодействовать с комплементарными участками D-доменов  $\gamma$ -цепи других мономеров фибрина. Такое нековалентное взаимодействие между мономерами называют участком D–E-контакта. D–E-контакты обуславливают стабильность более длинных полимеров фибрина, состоящих из связанных друг с другом молекул-протофибрилл.

Последние исследования показали, что карбокситерминальные участки  $\gamma$ -цепи играют важную роль в полимеризации фибрина в результате образования новых D–E- и дополнительных D–D-контактов путем связывания мономеров фибрина с димерами. В результате формируется трехмерная структура молекулы. Протофибриллы образуются в процессе удлинения молекул мономеров фибрина. Протофибриллы латерально связываются друг с другом; эта нековалентная связь отличается от D–E-контактов и чувствительна к изменениям pH, присутствию ионов и температуры.

Участки молекулы фибрина, ответственные за латеральное связывание протофибрилл фибрина, еще не идентифицированы.

Полимеризация фибрина является обратимой экзотермической реакцией. Экзотермическая природа процесса обусловлена образованием водородных связей между молекулами фибрина. Связанные водородной связью молекулы фибрина находятся в обратимом равновесии, которое может измениться при изменении pH. Протофибриллы и их комплексы связываются друг с другом с образованием фибриновой сети. Только 20% объема фибринового геля составляют белки, а 80% составляет раствор.

**Кофакторная функция фибрина и стабилизация фибрина.** Фибрин выполняет важную кофакторную функцию при модуляции эффектов тромбина, плазмина, плазминогена, тканевого активатора плазминогена (t-PA) и фактора XIIIa в составе сгустка.

**Регуляция тромбина.** Будучи связанным с фибрином, тромбин защищен от инактивации антитромбином III и комплексом гепарин–АТ III. Однако такой связанный с фибрином тромбин остается активным и может играть роль в усилении фибринообразования и активации фактора XIII. Это объясняется тем, что для связывания с фибрином используется участок тромбина, так называемый экзосайт, отличный от активного сайта. Важность связывания тромбина с фибрином демонстрирует патология гемостаза при дисфибриногенемиях. Так, врожденный дефект фибриногена New York I связан с дефектом связывания с тромбином, что ведет к тромботическим расстройствам. Быстрый лизис фибрина различными фибринолитическими агентами способствует освобождению тромбина, который может расщеплять фибриноген и провоцировать ретромбоз *in vivo*.

Тромбин-связывающие и антикоагулянтные свойства фибрина впервые были обнаружены Seegers и соавт., а процесс связывания тромбина с фибрином детально исследуется в настоящее время различными исследовательскими группами.

**Модуляция фибринолиза.** Фибрин модулирует фибринолиз через регуляцию фактора XIIIa, t-PA, плазминогена и связывание  $\alpha_2$ -AP со сгустком. Лизинный остаток 303 А $\alpha$ -цепи ковалентно перекрестно связывается с  $\alpha_2$ -AP через фактор XIIIa. Эта реакция чрезвычайно важна для обеспечения резистентности фибрина к расщеплению плазмином. У пациентов с дефицитом  $\alpha_2$ -AP отмечаются серьезные, опасные для жизни кровотечения, подобные тем, что возникают при дефиците фактора XIII.

Молекулы плазминогена нековалентно связываются с фибрином, и число молекул плазминогена, связываемых с фибрином, возрастает при расщеплении фибрина плазмином и экспозиции новых лизин-связывающих остатков с высокой аффинностью к лизин-связывающим участкам плазминогена. Повышенное связывание плазминогена с частично расщепленным фибрином повышает количество плазмина, генерируемого на поверхности фибрина, и тем самым усиливает фибринолиз; тем не менее связывание плазминогена с фибрином не является обязательным условием для фибрин-индуцированного образования плазмина, так как комплекс t-PA—фибрин может эффективно связывать плазминоген и превращать его в плазмин. Фактор XIIIa, перекрестно связанный с фибрином, также может вызывать экспозицию лизин-связывающих участков плазминогена.

Связывание t-PA с фибрином повышает степень кливажа плазминогена и образование плазмина. «Оккупация» фибрин-связывающего участка на t-PA повышает его активность в сотни раз. Такое усиление активности t-PA присуще в некоторой степени и молекулам фибриногена, и связано это с наличием лизин-содержащего участка в A $\alpha$ -цепи (остатки 148–161). Gly-Pro-Arg-Pro-связывающий участок молекулы фибрина (фибриногена) важен для активации t-PA и является связывающим участком для t-PA в начале процесса взаимодействия между t-PA и фибрином. Перекрестное связывание фибрина через фактор XIIIa маскирует высокоаффинные связывающие участки для t-PA, что является дополнительным механизмом регуляции фибринолиза.

**Роль фибрина (фибриногена) в условиях повреждения ткани и в ангиогенезе.** Заживление раны, образование стромы опухоли и воспаление являются процессами, сопровождаемыми образованием фибрина и продуктов деградации фибрина (ПДФ). Образование фибрина и ПДФ стимулирует различные типы ответов сосудистых клеток, направленных на возвращение тканей к нормальному физиологическому состоянию.

Фибриновая сеть представляет собой временный матрикс, который обеспечивает реваскуляризацию поврежденной ткани. Образование фибрина является результатом активации свертывания крови, которая сопровождается такими процессами, как тромбоз, рост опухоли, воспаление, и играет при этом существенную роль в патологическом ответе тканей. Вслед за повреждением тканей происходит экстравазация фибриногена из кровеносных сосудов в экстравакулярное

пространство с образованием фибринового матрикса. Воспалительные и эндотелиальные клетки мигрируют в такой матрикс и стимулируют процессы репарации.

Роль фибрина в ремоделировании тканей заключается в стимуляции специфического ответа множества различных клеток, включая фибробласты, клетки крови и эндотелиальные клетки. При сосудистом повреждении аккумуляция фибрина, фибриногена и продуктов деградации фибрина (фибриногена) оказывает влияние на функцию эндотелиальных клеток. Так, фибриноген влияет на адгезию и структуру цитоскелета эндотелиальных клеток и фибробластов. Экспозиция эндотелиальных клеток и фибрина *in vitro* провоцирует разнообразные ответы эндотелиоцитов, включая секрецию vWF, нарушение монослойной организации эндотелия, повреждение межклеточных контактов и миграцию. Отщепление фибринопептида В от фибриногена под действием тромбина ведет к экспозиции участка 15–42 фибриновой  $\beta$ -цепи; в свою очередь, этот феномен может усиливать пролиферацию клеток и модулировать цитоскелет. Фибриновый матрикс также индуцирует миграцию эндотелиальных клеток и образование капилляров. Продукты деградации фибрина (фибриногена) могут стимулировать освобождение эндотелиальных факторов роста, способствуют разъединению эндотелиальных клеток и их репарации, а также повышать сосудистую проницаемость. Кроме того, фрагмент D может повышать секрецию активатора плазминогена и тем самым образование плазмина. Это, в свою очередь, может вести к протеолизу экстрацеллюлярного матрикса.

В раннюю фазу заживления раны фибриновый сгусток представляет собой первичный экстрацеллюлярный матрикс, куда мигрируют эндотелиальные клетки и фибробласты и пролиферируют, участвуя в образовании новых кровеносных сосудов. Фибронектин, перекрестно связываясь с фибриновым матриксом, усиливает рост эндотелиальных клеток через модуляцию адгезии и распространение клеток. Трехмерная структура матрикса фибринового сгустка способствует изменению формы эндотелиоцитов в округлую с образованием структур в виде микротрубок. Депозиты фибриновой сети влияют на структуру цитоскелета эндотелиальных клеток и тем самым играют важную роль в адгезии и миграции клеток, а также в сохранении формы клеток.

Последние исследования свидетельствуют, что интегриновый рецептор  $\alpha_v\beta_3$  транзитивно экспрессируется при заживлении кожной раны. Этот интегриновый рецептор опосредует взаимодействие эндотелиальных

клеток с фибриногеном, фибронектином и витронектином — тремя адгезивными гликопротеинами, которые присутствуют в фибриновом матриксе. Рецептор  $\alpha_v\beta_3$  участвует в миграции эндотелиальных клеток, а также в модуляции ангиогенеза. Хотя изменения интегриновой экспрессии весьма важны в процессе ангиогенеза, не менее важным и критическим компонентом образования новых сосудов является протеолитическое расщепление (деградация) временного фибринового матрикса. Недавно было обнаружено, что для образования капиллярных трубок клетками эндотелия микрососудов в составе трехмерного фибринового матрикса необходимо наличие урокиназной активности вкупе с активностью факторов ангиогенеза. Присутствие рецепторов фибрина (фибриногена) на эндотелии и клеточные эффекты фибрина (фибриногена) свидетельствуют о модулирующей функции его в ангиогенезе при репарации тканей.

Образование стромы вокруг опухоли является ключевым моментом в развитии кровоснабжающей ее сосудистой сети. Экстравазация фибриногена из поврежденных сосудов также возможна в процессе развития опухоли. Экстравакулярный плазменный фибриноген и фибронектин плазмы через коагуляционные эффекты инициируют образование опухолевыми клетками тканевого фактора и, в результате, фибриновой сети. Этот фибриновый матрикс стимулирует миграцию воспалительных клеток, тромбоцитов и эндотелиальных клеток, что поддерживает васкуляризацию. Факторы ангиогенеза (например, сосудистый фактор роста эндотелиальных клеток) экспрессируются в поврежденных тканях и опухолевых клетках. Развитие сосудистой сети, питающей опухоль, требует взаимодействия между эндотелиальными клетками, воспалительными клетками, фибробластами, протеиназами, факторами ангиогенеза и временным (провизорным) фибриновым матриксом. Таким образом, «окружение» раневой ткани и развивающейся опухоли имеют схожую природу и поддерживают процесс ангиогенеза.

Продукция фибрина и продуктов его деградации также ассоциируется с воспалением тканей. Недавние исследования показали, что депозиция фибрина модулирует аккумуляцию лейкоцитов в области воспаления через повышение ICAM-1 на эндотелиальной поверхности. Qi и Kreutzer обнаружили, что фибрин индуцирует хемотаксис лейкоцитов при стимуляции продукции IL-8 сосудистым эндотелием. Кроме того, другие исследования свидетельствуют, что адгезия лейкоцитов к цитокин-стимулированному эндотелию модулируется фибриногеном. Остатки 117–133  $\gamma$ -цепи фибриногена были идентифицированы как домен, ответственный за связывание с ICAM-1 эндотелия. Уже изучается интегрин-зависимая адгезия фибрина в условиях тока крови. Так, фибриноген выступает в роли связующей молекулы между эндотелием, активированным воспалительными цитокинами, и моноцитами. Кроме того, недавно было обнаружено, что в культуре легочных эпителиальных клеток фибриноген секретируется в ответ на провоспалительные медиаторы, такие как, например, IL-6.

Другие исследования сконцентрированы на изучении молекулярного базиса фибриноген-опосредованного острого воспалительного ответа на имплантируемые биоматериалы. В таких случаях провоспалительная активность адсорбированного фибриногена обусловлена последовательностью 190–202  $\gamma$ -цепи. Этот домен молекулы фибриногена также ответственен за связывание с интегрином CD11b/CD18 (Mac-1) на лейкоцитах.

Тем не менее, несмотря на существенный прогресс в понимании молекулярных механизмов процессов заживления тканей, роста опухоли и воспаления, необходимы дальнейшие исследования прямых и непрямых эффектов фибрина (фибриногена) и продуктов деградации фибрина на клеточную адгезию, хемотаксис и трансдукцию сигнала в процессе воспаления.

**Стабилизация фибрина.** Финальная фаза образования фибрина включает ковалентную модификацию молекул фибрина под действием фактора XIIIa

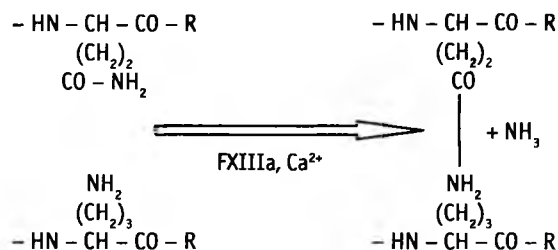


Рис. 2.7. Образование поперечных швов фибрина под действием фактора XIII

(рис. 2.7). Образование и фибрина, и фактора XIIIa — тесно связанные процессы, которые включают взаимодействие между фактором XIII, фибрином и тромбином.

**Фактор XIII. Структура и синтез.** Плазменный фактор XIII состоит из двух неидентичных протеиновых субъединиц, которые формируют тетрамерную молекулу, содержащую две  $\alpha$ - и две  $\beta$ -цепи. Тетрамер фактора XIII ( $M_r = 320$  кДа) образуется за счет высокоаффинных нековалентных связей между  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепями. Альфа-субъединица содержит каталитический домен и, кроме того, имеет в составе последовательность, гомологичную таковой в составе других энзимов, называемых транслугуминазами. Бета-цепь имеет в составе последовательность, гомологичную таковой в составе регуляторных протеинов из семейства регуляторных протеинов комплемента, которая играет важную роль в регуляции активности плазменного фактора XIII. В отличие от  $\alpha$ -цепи,  $\beta$ -цепь (79,7 кДа) обладает большим количеством внутрицепочечных дисульфидных связей и не содержит свободных сульфгидрильных групп.

Концентрация фактора XIII в плазме составляет около 0,9 мкмоль/л. Фактор XIII активируется в коагуляционном каскаде при активации тромбина. Активированный тромбином фактор XIIIa является единственным энзимом коагуляционного каскада, где активным участком является цистеин (а не серин). После образования фибрина некаталитическая  $\beta$ -цепь остается в плазме, в то время как  $\alpha$ -цепь «устремляется» в область фибринового сгустка.

*Альфа-цепь фактора XIII.* Мегакариоциты костного мозга, являясь предшественниками мононуклеарных клеток-макрофагов и моноцитов, в то же время синтезируют и  $\alpha$ -цепь фактора XIII.

Альфа-цепь плацентарного фактора XIII происходит непосредственно из тканевых макрофагов, присутствующих в плаценте.

Тромбоцитарный фактор XIII состоит исключительно из двух  $\alpha$ -субъединиц и имеет  $M_r$  около 160 кДа. В целом тромбоциты аккумулируют около 50% всей потенциальной активности фактора XIIIa крови. В тромбоцитах фактор XIII в основном локализован в цитоплазме. Несмотря на это, в процессе образования фибрина тромбоцитарный фактор XIII опосредует перекрестное связывание экстрацеллюлярного фибрина. В то же время  $\alpha$ -цепь плазменного фактора XIII также может связываться с тромбин-активированными тромбоцитами после отщепления  $\alpha$ -цепи под действием тромбина от фактора XIII. Альфа-цепь

тромбоцитарного фактора XIII, в свою очередь, может высвободиться и связываться с поверхностью тромбоцита при активации тромбоцита. Такая ассоциация молекулы фактора XIII с поверхностью активированного тромбоцита позволяет осуществляться взаимодействию тромбоцит—фибрин, что стабилизирует гемостатический сгусток. Фактор XIIIa-связывающий участок на тромбоцитах расщепляется фибрином.

Альфа-цепь тромбоцитарного фактора XIII иммунологически подобна  $\alpha$ -цепи плазменного фактора XIII; они обладают схожей аминокислотной последовательностью и электрофоретической подвижностью. Более того, свойство фактора XIIIa генерироваться под действием тромбина, характерно и для плазменного, и для тромбоцитарного факторов XIII.

Бета-цепь плазменного фактора XIII в комплексе с  $\alpha$ -цепью образуют тетрамерный комплекс, который фактически неотличим от нативного фактора XIII плазмы. При изучении аминокислотной последовательности фактора XIII (плацентарного) выяснилось, что 45% последовательности идентичны транслугуминазе кератиноцитов человека (тип I) и 39% — тканевой транслугуминазе человека (тип II). Более того,  $\alpha$ -цепь фактора XIII высокомологична эритроцитарному мембранному протеину.

Ген  $\alpha$ -цепи локализован на 6-й хромосоме (p24–25).

Если сравнивать структуру генов  $\alpha$ -цепи фактора XIII и транслугуминазы кератиноцитов, характерно, что аминоконцы каждого из них кодируются уникальным сепаратным экзоном.

Аминокислотные последовательности вокруг цистеинового активного участка транслугуминазы кератиноцитов, тканевой транслугуминазы и фактора XIII фактически идентичны.

Активный участок цистеина в  $\alpha$ -цепи локализован в аминокислотном остатке 314 как в тромбоцитарном, так и в плазменном факторах XIII. После кливажа тромбином активационного пептида между Arg37 и Gly38 ионы  $Ca^{2+}$  вызывают конформационное изменение  $\alpha$ -цепи, в результате которого экспонируется Cys314. В отличие от плазменного фактора XIII, для которого характерна Lag-фаза (отсроченность или латентный период) между кливажом под действием тромбина и экспрессией активного участка Cys314, тромбоцитарный фактор XIII быстро активируется тромбином. Lag-фаза плазменного фактора XIII обусловлена  $\beta$ -цепью, так как для полной активации фактора XIII необходимо, чтобы  $\beta$ -цепь диссоциировалась от  $\alpha$ -цепи, что требует времени.



Благодаря электронной микроскопии было обнаружено, что  $\alpha$ -цепь представляет собой глобулярную частицу размером  $6 \times 9$  нм. Альфа-цепь содержит 4 последовательных домена. Этими четырьмя доменами являются так называемый  $\beta$ -sandwich, каталитический центр, barrel-1- и barrel-2-домены. Наибольший домен, каталитический центр, содержит активный участок цистеина. Активационный пептид является небольшим доменом (аминокислотные остатки 1–37), локализованным на аминоконце молекулы; кливаж у Arg37 под действием тромбина ведет к активации фактора XIII. Альфа-цепь фактора XIII обладает каталитической триадой, сходной по своей структуре с цистеиновой протеиназой в составе каталитического домена. Эту каталитическую триаду составляют Cys314, His373 и Asp396.

Альфа-цепь имеет в составе девять цистеиновых остатков и не обладает внутрисульфидными или интердисульфидными связями.

Каким образом  $\alpha$ -цепь фактора XIII секретируется в плазму, еще не ясно. Исследования, связанные с трансплантацией костного мозга, свидетельствуют, что  $\alpha$ -цепь плазменного фактора XIII является производом мегакариоцитов и моноцитов. В других исследованиях было обнаружено, что гепатоциты способны к синтезу  $\alpha$ -цепи *in vitro*. Высвобождение  $\alpha$ -цепи из тромбоцитов и моноцитов при гибели этих клеток может играть, вероятно, существенную роль в регуляции концентрации плазменного фактора XIII. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования по изучению механизмов регуляции уровня фактора XIII в плазме.

**Бета-цепь фактора XIII.** Бета-цепь фактора XIII состоит из 641 аминокислоты ( $M_r = 80$  кДа) и обладает двадцатью потенциальными гликозилированными участками. Десять повторяющихся аминокислотных последовательностей, каждая из которых содержит около 70 аминокислот с двумя дисульфидными связями, составляют почти 95% аминокислотной последовательности молекулы  $\beta$ -цепи. Эти 10 повторяющихся последовательностей сходны по своей структуре с последовательностями по меньшей мере 15 других протеинов, среди которых  $\beta_2$ -GPI, рецептор комплемента типа 1, гаптоглобин, IL-2-рецептор, регуляторные протеины комплемента (C1r, C1s, C2, фактор В, C4bBP, фактор H, C7) и др.

Последовательность RGD<sup>1</sup> (Arg–Gly–Asp)  $\beta$ -цепи, ответственная за связывание с клетками, локализова-

на в области C-конца молекулы и опосредует адгезивную функцию  $\beta$ -цепи. По предварительным данным,  $\beta$ -цепь усиливает связывание  $\alpha$ -цепи с фибриногеном и фибрином.

Бета-цепь стабилизирует структуру  $\alpha$ -цепи и ограничивает избыточный протеолиз  $\alpha$ -цепи. Кроме того,  $\beta$ -цепь может взаимодействовать с путем контактной активации коагуляционного каскада; физиологическое значение этого эффекта *in vivo* еще не ясно.

**Клеточный фактор XIII.** С помощью иммунологических техник  $\alpha$ -цепь фактора XIII обнаруживается в макрофагах и моноцитах, а также в различных тканях, включая лимфоузлы, матку и кожу. Альфа-цепь фактора XIII в матке связана с тканевыми макрофагами. Альфа-цепь фактора XIII часто используется в качестве маркера нормальной пролиферации клеточной линии моноцитов при лейкомиях и лимфомах. Моноцитарный фактор XIII экспрессируется на поверхности моноцитов и может регулировать перекрестное связывание экстрацеллюлярного фибрина. Факторы, регулирующие экспрессию фактора XIII на поверхности моноцитов, еще не идентифицированы.

#### *Механизм действия фактора XIII*

**Протеолиз под действием тромбина.** Тромбин играет двойную роль в стабилизации фибрина, катализируя, с одной стороны, превращение фибриногена в фибрин и активируя, с другой стороны, фактор XIII в фактор XIIIa. Эти реакции весьма «успешно» регулируют генерацию фактора XIIIa в процессе образования фибрина. В первую очередь тромбин высвобождает фибринопептид А из фибриногена, а затем гидролизует связь Arg37–Gly38 в аминоконце  $\alpha$ -цепи фактора XIII с освобождением активационного пептида. Степень кливажа фактора XIII плазмы под действием тромбина значительно увеличивается в присутствии полимеров фибрина.

Способность полимеров фибрина усиливать образование фактора XIIIa свидетельствует, что фактор XIII генерируется в процессе образования фибриновой сети в рамках гемостатического ответа. Кливаж активационного пептида  $\alpha$ -цепи плазменного фактора XIII под действием тромбина происходит в 80 раз быстрее, если фактор XIII образует комплекс с фибрином. Таким образом, для кливажа плазменного фактора XIII под действием тромбина необходимо комплексное взаимодействие между тромбином и фактором XIII на поверхности полимеров фибрина.

<sup>1</sup> RGD-последовательность (аргинин—глицин—аспарагиновая кислота) — распознается большинством интегринов; обнаружена

во многих адгезивных протеинах, связывающихся с интегринами, в том числе и в vWF.

В то же время протеолиз тромбодитарного фактора XIII может происходить вне такого комплекса. Для оптимальной экспрессии активности фактора XIIIа необходимо лишь освобождение активационного пептида из тромбодитарного димера фактора XIII. Кроме того, фибрин не усиливает  $\alpha$ -тромбин-опосредованный кливаж активационного пептида тромбодитарного фактора XIII. Интересно, что при добавлении  $\beta$ -цепи фактора XIII к  $\alpha$ -цепи тромбодитарного фактора XIII последняя становится недоступной для протеолиза.

Роль ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в демаскировании активного участка фактора XIII. Хотя протеолиз фактора XIII в процессе кливажа тромбином является важнейшим этапом в формировании фактора XIIIа, одной только этой реакции недостаточно для генерации фибрин-стабилизирующей активности. Расщепленный под действием тромбина плазменный фактор сохраняет свою структуру тетрамера благодаря нековалентным взаимодействиям, но активный участок  $\alpha$ -цепи не распознается радиоактивным йодацетамидом. Как только ионы  $\text{Ca}^{2+}$  добавляют к активированному тромбином плазменному фактору XIII,  $\beta$ -цепь диссоциирует, экспонируется активный участок цистеина (Cys314) и, как следствие, генерируется активность фактора XIIIа.

Детальные исследования эффекта ионов  $\text{Ca}^{2+}$  на диссоциацию  $\beta$ -цепи и экспрессию активного участка показали, что это медленный, зависимый от ионов  $\text{Ca}^{2+}$  этап формирования фактора XIIIа. Для полной экспрессии активности фактора XIIIа необходимо более 10 ммоль/л ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Однако эта концентрация намного выше той, что присутствует в плазме в физиологических условиях. Это доказывает, что должны существовать другие кофакторы плазмы, которые регулируют быструю активацию фактора XIII в присутствии физиологических концентраций ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Фибриноген является тем самым кофактором плазмы, который способствует отщеплению  $\beta$ -цепи от тромбин-активированного фактора XIII в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . В присутствии нормальной концентрации фибриногена в плазме расщепленный тромбином фактор XIII активируется при концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме 1,5 ммоль/л. Напротив, расщепленная тромбином  $\alpha$ -цепь тромбодитарного фактора XIII быстро активируется даже при нормальной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме. Это еще раз доказывает, что экспрессию активного участка плазменного фактора XIII ограничивает  $\beta$ -цепь.

Хотя тромбин является основной протеиназой плазмы, необходимой для активации фактора XIII,

многими исследователями отмечается возможность активации фактора XIII под действием фактора Ха и тромбодитарных протеиназ.

Хотя плазмин сам по себе не активирует фактор XIII, он может «высвободить» фактор XIII из фибринового сгустка при расщеплении фибрина. Однако освобожденный таким образом фактор XIIIа сохраняет энзиматическую активность. А это может иметь негативные последствия при терапевтическом тромболитисе, так как освобожденный и все еще активный фактор XIIIа стабилизирует вновь образуемый фибрин.

Несмотря на то что  $\beta$ -цепь лимитирует экспрессию активного участка  $\alpha$ -цепи плазменного фактора XIII, она не может препятствовать взаимодействию  $\alpha$ -цепи с молекулой фибриногена. Тромбодитарный фактор XIII, плазменный фактор XIII и расщепленный тромбином плазменный фактор XIII связываются с фибрином независимо от того, присутствуют ли при этом ионы  $\text{Ca}^{2+}$ . Кроме того, локализация  $\alpha$ -цепи плазменного фактора XIII не требует протеолиза фибрина под действием тромбина, т.е. для связывания плазменного фактора XIII с фибриновым сгустком нет необходимости в отщеплении фибринопептидов А и В от молекулы фибрина.

Образование фактора XIIIа регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Когда фибрин ковалентно связан с фактором XIIIа, то он больше не может выступать в роли кофактора, способствующего кливажу фактора XIII под действием тромбина. Отсюда следует, что фактор XIIIа образуется «по требованию» или, иначе, по мере необходимости для обеспечения гемостаза.

Трансглутаминазные реакции. Фактор XIIIа катализирует ковалентную модификацию фибрина через трансглутаминазную реакцию. В процессе этой реализации образуется амидная связь между карбонильной группой глутаминового остатка одной молекулы фибрина и  $\epsilon$ -аминогруппой лизинового остатка другой молекулы фибрина. Активный цистеиновый участок фактора XIIIа взаимодействует с  $\gamma$ -карбонильной группой глутаминового остатка протеинового субстрата с образованием  $\gamma$ -глутамил-эфира, который в дальнейшем может подвергаться аминолитису. Ионы  $\text{Ca}^{2+}$  в этой реакции необходимы для образования активного участка тиоэфира — промежуточного продукта реакции. В процессе реакции образуется  $\gamma$ -глутамил- $\epsilon$ -лизил связь. Аммиак при этом высвобождается из глутаминового остатка протеинового субстрата.

Как уже указывалось, существует значительное сходство между активным участком фактора XIII и цистеиновыми протеиназами. Это сходство касается в первую очередь каталитического механизма транслугуаминаз, который подобен реакции обратимого гидролиза протеиназа.

Таким образом, результатом активности фактора XIIIа является образование изопептидной перекрестной связи между двумя протеинами молекулы фибриногена. Эта реакция является высокоспецифичной, поскольку только определенные группы протеин-связанных глутаминовых остатков могут образовывать связь с фактором XIIIа. В то же время в отсутствие реактивного лизинового остатка первичными продуктами транслугуаминазной реакции являются аммиак ( $\text{NH}_3$ ) и глутаминовая кислота (поскольку взаимодействуют друг с другом два глутаминовых остатка различных молекул фибриногена).

Большинство реакций перекрестного связывания под действием фактора XIIIа слабообратимы. Тем не менее перекрестное связывание  $\alpha_2$ -AP с фибриногеном и фибрином под действием фактора XIIIа является обратимой реакцией; только около 30% молекул плазменного  $\alpha_2$ -AP ковалентно (т.е. необратимо) связывается с фибрином.  $\gamma$ - $\gamma$ -перекрестное связывание также обратимо, так как даже после того, как сформировались все возможные в реакции D-димеры, возможно дальнейшее образование D-тримеров и D-тетрамеров.

Зимогены фактора XIII могут подвергаться конформационным изменениям в присутствии высоких концентраций солей и ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , что ведет к экспрессии каталитической активности. Такой некаталитический путь активации может выступать в качестве альтернативного механизма для активации внутриклеточной  $\alpha$ -цепи фактора XIII.

Поскольку молекула фактора XIII содержит две  $\alpha$ -цепи, то соответственно имеет и два потенциально активных участка для участия в каталитических реакциях. Большинство исследователей склоняются к мысли о нескооперированных взаимодействиях этих активных цистеиновых участков и соответственно одновременной их активации. Согласно этой концепции, вначале одна из  $\alpha$ -цепей перекрестно связывается с парой  $\gamma$ -цепей фибрина, вслед за этим другая  $\alpha$ -цепь — с другой парой  $\gamma$ -цепей, ориентированных вокруг  $\alpha$ -цепи. Такой каталитический механизм контролируется стерическими или конформационными изменениями.

Вопрос о том, каким образом фактор XIIIа вызывает антипараллельное перекрестное связывание

$\gamma$ -цепей фибрина, а также других протеинов, все еще не до конца изучен.

#### *Перекрестное связывание протеинов под действием фактора XIIIа*

Перекрестное связывание  $\gamma$ -цепей фибрина. Одна молекула фибрина может образовывать с соседними более шести изопептидных связей, что свидетельствует о механической устойчивости фибринового сгустка и относительной резистентности к химической и энзиматической деградации по сравнению с полимерами фибрина, не связанными друг с другом.

В реакции инициального перекрестного связывания участвуют  $\gamma$ -цепи. Пара донорской лизиновой и акцепторной глутаминовой молекул ковалентно связываются друг с другом, образуя ковалентную изопептидную связь. Реакция перекрестного связывания осуществляется, когда взаимодействующие молекулы «выпрямлены» соответственно своей геометрической структуре и расположены антипараллельно друг другу.

Существуют противоположные взгляды на пространственную ориентацию перекрестно связываемых фибриновых молекул.

Исследования перекрестного связывания фибриногена под действием фактора XIIIа свидетельствуют, что изопептидная связь формируется между двумя молекулами фибрина, расположенными по отношению друг к другу по типу «конец-в-конец» вдоль нитей протофибрилл.

В то же время, по данным других исследователей, изучавших перекрестное связывание фибрина под действием фактора XIIIа, изопептидная  $\gamma$ - $\gamma$ -связь, образованная между двумя молекулами фибрина, расположена поперечно по отношению к оси протофибрилл (трансорIENTATION связей).

Трансформация ковалентных связей, возможно, является результатом конформационных изменений, происходящих при нековалентном связывании D- или E-доменов молекул фибрина, регулирующих процесс полимеризации фибрина. Как уже указывалось выше, перекрестное связывание  $\gamma$ -цепей является процессом обратимым, результатом чего является образование поздних продуктов — D-тримеров и D-тетрамеров. Образованию D-тримеров и D-тетрамеров способствуют высокие концентрации солей и ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Образование D-тримеров и D-тетрамеров все же свидетельствует в пользу концепции трансориентации изопептидных связей между  $\gamma$ -цепями молекулы фибрина.

Тем не менее нельзя исключить, что и цис- («ко-нец-в-конец») и трансориентации перекрестных изо-пептидных связей имеют место *in vivo*.

Перекрестное связывание А $\alpha$ -цепей фибрина. Перекрестное связывание А $\alpha$ -цепей фибрина с образованием А $\alpha$ -полимеров является комплексным процессом и происходит гораздо медленнее, чем образование  $\gamma$ - $\gamma$ -связей. Каждая А $\alpha$ -цепь имеет по меньшей мере два глутаминовых акцепторных остатка (аминокислотные остатки 328 и 366) и пять потенциальных лизиновых участка (между аминокислотными остатками 518 и 584).

Перекрестное связывание А $\alpha$ -цепей играет важную роль в регуляции фибринолиза. А $\alpha$ -цепи способствуют связыванию протофибрилл фибрина в более толстые волокна с высокой механической устойчивостью. Сеть перекрестно связанных А $\alpha$ -цепей представляет собой защитный барьер, который препятствует деградации «coiled-coil»-участка молекулы фибрина, поддерживая тем самым целостность фибриновой сети. Плазмин может расщеплять фибрин между D- и E-доменами в «coiled-coil»-участке, что вызывает высвобождение растворимых фрагментов фибрина и нарушение его структуры. При деградации перекрестно связанного фибрина под действием плазмина высвобождаются димерные формы фрагментов D-доменов (так называемый D-димер), содержащие межмолекулярные перекрестные связи между  $\gamma$ -цепями, а также фрагмент E.

Под действием фактора XIIIa возможно ковалентное перекрестное связывание между А $\alpha$ - и  $\gamma$ -цепями фибрина. Образованию А $\alpha$ - и  $\gamma$ -связей способствует формирование перекрестных  $\gamma$ - $\gamma$ -связей. Функции А $\alpha$ - и  $\gamma$ -связывания еще не выяснены; тем не менее, очевидно, эта связь играет важную роль в стабилизации сгустка.

Перекрестное связывание фибриногена. Фактор XIIIa способен катализировать связывание молекул фибриногена (по принципу связывания молекул фибрина) вначале с образованием димеров из  $\gamma$ -цепей, а затем с образованием полимеров А $\alpha$ -цепей. Однако реакция перекрестного связывания фибриногена происходит гораздо медленнее и в меньшей степени, чем перекрестное связывание фибрина. Это во многом связано и с различной конформацией молекулы фибриногена и фибрина.

Тем не менее в условиях высоких концентраций фибриногена перекрестное связывание его  $\gamma$ -цепей может происходить быстрее, чем перекрестное связывание фибрина. Физиологическая роль перекрестного связывания фибриногена еще не ясна.

Фактор XIIIa также может способствовать перекрестному связыванию растворимого фибриногена с фибрином, пока последний не образует нерастворимый фибриновый сгусток. Более того, высокие концентрации фибриногена ингибируют перекрестное связывание фибрина и тем самым препятствуют стабилизации фибрина.

Ингибитор  $\alpha_2$ -плазмينا ( $\alpha_2$ -антиплазмин). Альфа $_2$ -антиплазмин является основным физиологическим ингибитором плазмينا *in vivo*. Фактор XIIIa способствует быстрому перекрестному связыванию  $\alpha_2$ -АР с А $\alpha$ -цепью фибриногена. Альфа $_2$ -антиплазмин в одинаковой степени может связываться и с фибриногеном, и с фибрином. Альфа $_2$ -антиплазмин, связанный ковалентно с фибрином, является мощным ингибитором плазмينا и играет важную роль в регуляции фибринолиза. Врожденный дефицит  $\alpha_2$ -АР сопровождается серьезными геморрагическими расстройствами. Клинические проявления врожденного дефицита  $\alpha_2$ -АР и врожденного дефицита фактора XIII очень схожи.

Инициальное взаимодействие  $\alpha_2$ -АР с фибрином начинается в процессе раннего формирования фибринового сгустка с образованием гетеродимерных форм, содержащих мономерные А $\alpha$ -цепи. Альфа $_2$ -антиплазмин связывается с А $\alpha$ -цепью, подвергающейся затем перекрестному связыванию с образованием высокомолекулярных комплексов, содержащих полимеры А $\alpha$ -цепей. Таким образом,  $\alpha_2$ -антиплазмин, локализуясь на поверхности сети из перекрестно связанных А $\alpha$ -цепей, «окружает» фибрин и защищает внутренние протофибриллы от деградации плазмином. Только 30% молекул  $\alpha_2$ -АР перекрестно связаны со сгустком плазмы, что свидетельствует об обратной природе его связи с фибрином. Вследствие этого  $\alpha_2$ -антиплазмин может играть важнейшую роль в модуляции фибринолитических проявлений, что обусловлено поддержанием равновесия между связанной с фибрином и свободной его формой. Тем не менее количество  $\alpha_2$ -АР в составе сгустка намного меньше, чем образуется в процессе фибринолиза. Таким образом, в условиях, когда плазмин генерируется в больших количествах, перекрестно связанный  $\alpha_2$ -АР в определенной степени защищает фибрин от деградации.

#### *Другие субстраты фактора XIIIa*

Фибронектин является одним из основных плазменных субстратов для фактора XIIIa. Фибронектин циркулирует в плазме, но может быть связан с экстрацеллюлярным матриксом, окружающим фибробласты, эндотелиальные клетки и др. В ковалент-

ное связывание молекул фибронектина вовлечены глутаминовые остатки, расположенные в аминоконце молекулы. Фибронектин также может перекрестно связываться и с коллагеном. Кроме того, в присутствии фибрина фибронектин с фибрином образуют продукты перекрестного связывания, при этом в перекрестном связывании участвуют А $\alpha$ -цепи фибрина. Фибронектин может в значительной степени ингибировать перекрестное связывание молекул фибрина и вести к образованию растворимого фибрина.

Исследования *in vitro* показали, что фибронектин повреждает механические свойства фибрина. Тем не менее перекрестно связанный фибронектин плазмы не повреждает свойства фибрина.

Концепция о важности фактора XIIIа в формировании предварительного, или провизорного, матрикса в процессе заживления тканей зародилась из клинических наблюдений плохой заживляемости ран у пациентов с дефицитом фактора XIII. Ковалентное связывание фибрина с коллагеном в участке сосудистого повреждения играет важнейшую роль в предотвращении удаления фибрина с сосудистой стенкой. Следует отметить, что фактор XIIIа способствует перекрестному связыванию фибрина с коллагеном типа I, II, III и V, в то же время коллаген типа IV не является субстратом фактора XIIIа. Субстратом фактора XIIIа являются различные тромбоцитарные протеины, включая актин и миозин. Физиологическое значение этих реакций пока не ясно. Возможно, ковалентное перекрестное связывание между фибриногеном, тромбоцитарными фибриногеновыми рецепторами и протеинами цитоскелета тромбоцитов способствует повышению стабильности интегрированного тромбоцитарно-фибринового сгустка.

К субстратам фактора XIIIа относятся тромбоцитарные протеины — винкулин и фактор V, а также vWF, витронектин и тромбоспондины. *In vitro* vWF может перекрестно связываться с фибрином и другими молекулами экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген. Эти реакции усиливают адгезию тромбоцитов, участвуя в гемостатическом ответе.

*Роль фактора XIII во время беременности* чрезвычайно важна. Это подтверждают и клинические проявления: у женщин с дефицитом фактора XIII, если не применять регулярные внутривенные инфузии пастеризованного плацентарного фактора XIII, наблюдаются самопроизвольные выкидыши.

Материнский плазменный фактор XIII важен для контроля плацентарных или маточных геморрагий. С другой стороны, материнский плацентарный

фактор XIII необходим для образования матрикса, обеспечивающего рост и пролиферацию плаценты. Процессы тканевой инвазии и ремоделирование, имеющие место в течение беременности, возможны при условии наличия гемостатических эффектов фактора XIII и его эффектов на фибрин и экстрацеллюлярный матрикс, что чрезвычайно важно для нормальной имплантации плодного яйца, роста и развития плода.

В настоящее время уже разработана методика пренатальной диагностики дефицита фактора XIII, основанная на обнаружении генетического маркера — короткой последовательности гена (AAAG), кодирующего  $\alpha$ -субъединицу фактора XIII.

Снижение уровня фактора XIII отмечено при ряде заболеваний и патологических состояний. Так, уровень фактора XIII снижается в острую фазу язвенного колита; заместительная же терапия фактором XIII купирует гастроинтестинальное кровотечение. Уровень фактора XIII также снижается и при болезни Крона. Кроме того, обнаружено, что  $\alpha$ -цепь фактора XIII у больных с болезнью Крона локализуется в капиллярных тромбах стенки кишечника.

Успешная терапия инфузией фактора XIII при склеродермии, пурпуре Шенлейн—Геноха свидетельствует об участии фактора XIII в патогенезе этих заболеваний. И наконец, уже обсуждается вопрос об использовании рекомбинантной  $\alpha$ -цепи фактора XIII с целью профилактики у больных с высоким риском послеоперационных интракраниальных геморрагий.

## 2.7. Фибринолитическая система

Система коагуляции направлена на поддержание гемостаза и предотвращение кровотечения из участка повреждения сосуда. Однако существуют процессы, ограничивающие формирование тромба и устраняющие обструкцию на пути тока крови. Фибринолитическая система разрушает тромб после выполнения им своих функций. В фибринолизе принимают участие элементы плазмы, тромбоциты и другие клетки, регулирующие деградацию фибрина. Эта реакция основана на превращении плазминогена (белка плазмы, циркулирующего в виде зимогена) в сериновую протеиназу — плазмин. Плазмин представляет собой трипсиноподобный фермент, который реагирует со многими белками плазмы. Однако некоторые из этих реакций требуют наличия достаточно больших количеств плазмينا. Физиологическая функция плазмина ограничивается первичной деградацией фибринового тромба и молекул экстрацеллюлярного матрикса.

Превращение плазминогена в плазмин происходит под действием активаторов плазминогена, которые находятся в различных тканях организма. К активаторам плазминогена относятся, в частности, активатор плазминогена тканевого типа и активатор плазминогена урокиназного типа.

**Деградация фибриногена и фибрина.** Начальным этапом деградации является удаление плазмином С-конец-содержащего участка Аа-цепи и первых 42 аминокислот Вв-цепи, что приводит к формированию X-фрагмента (Mг = 247 кДа), как уже описывалось выше.

X-фрагмент затем расщепляется на D- и Y-фрагменты (Mг = 95 и 150 кДа соответственно). Y-фрагмент в дальнейшем разрушается, с разрывом «coiled-coil»-участка и образованием E-фрагмента (Mг = 50 кДа) и еще одного D-фрагмента.

Деградация фибрина и фибриногена имеет ряд отличий. Во-первых, деградация фибрина происходит медленнее, так как многочисленные ковалентные связи, сформированные между мономерами фибрина при участии FXIIIa, делают участки «разрывов» плазмином менее доступными.

Во-вторых, продукты деградации имеют уникальную структуру, что связано с ковалентными и нековалентными связями, которыми мономеры фибрина соединены между собой. В процессе деградации фибринового тромба активность плазмина направлена на участок между D- и E-доменами. В результате этой реакции образуются фрагменты различного размера с утратой структуры и целостности полимера. В результате полной деградации тромба образуются димерные формы D-фрагмента. D-димер представляет собой самый маленький фрагмент деградации, содержащий одну связь между γ-цепями. Также образуются и крупные комплексы, состоящие из комбинаций полимеров фибрина в составе профибрилл. Эти крупные фрагменты разрушаются затем плазмином до более мелких. Концентрация фибриногена является высокой среди всех белков свертывания и составляет 2–4 мг/мл, а концентрация плазмина — лишь  $\frac{1}{100}$  от этой величины.

**Структура плазминогена и формирование плазмина.** Ген плазминогена составляет 52,5 kb и локализован в хромосоме 6q26–6q27. Интересно, что нуклеотидная последовательность РНК плазминогена во многом напоминает ДНК других серпиновых протеиназ и аполипопротеина а.

Плазминоген синтезируется печенью и присутствует во многих тканях и жидкостях организма,

включая слюну, слезную жидкость, содержимое семенных пузырьков и секрет простаты. Концентрация плазминогена в плазме крови составляет 200 мг/мл. Время его полужизни равно двум дням, оно может значительно укорачиваться в процессе патологических состояний, протекающих с активацией фибринолиза.

Плазминоген является крупным одноцепочечным гликопротеином (Mг = 88 кДа), содержащим пять kringle-доменов. Каждый из пяти доменов содержит 80 аминокислотных остатков. В первом (K1) и в четвертом (K4) доменах расположены лизин-связывающие участки, ответственные за регуляцию связывания плазминогена с фибрином и тромбоспондином. Молекулы с низкой молекулярной массой, обладающие структурной гомологией с лизином, такие как ε-аминокапроновая кислота, а также сама молекула лизина, могут блокировать связывание плазминогена с фибрином и являться эффективными ингибиторами фибринолиза.

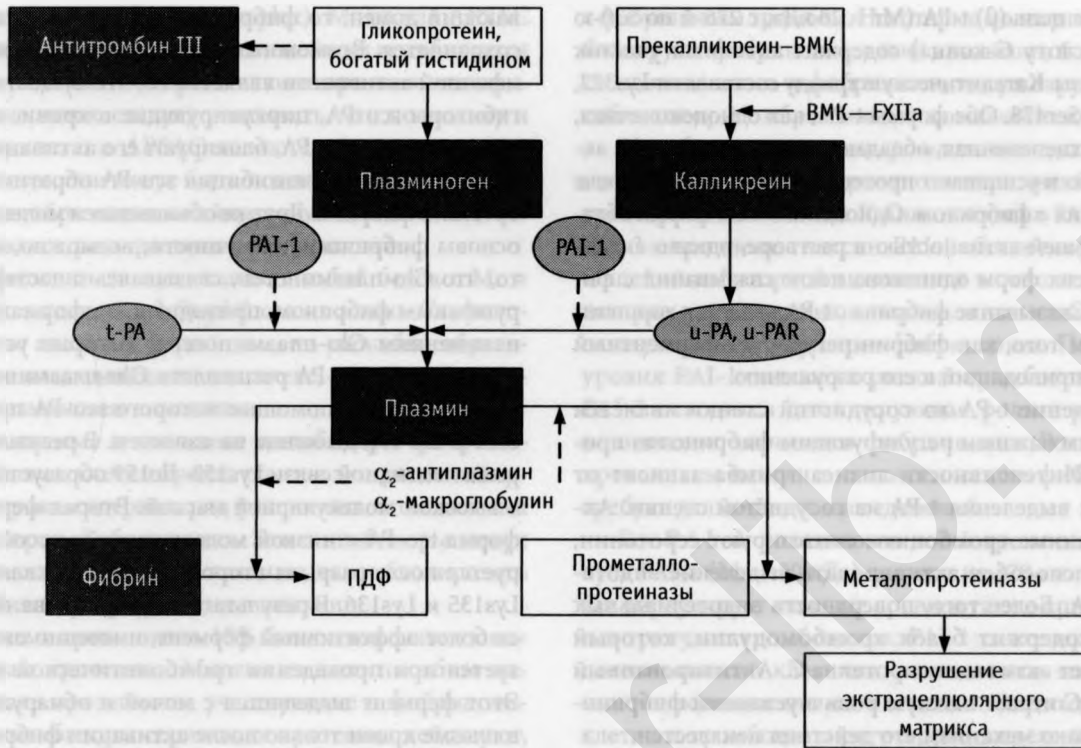
Последней аминокислотой NH<sub>2</sub>-конца плазминогена является глутаминовая кислота, поэтому он также называется Glu-плазминогеном. Активаторы плазминогена урокиназного или тканевого типа разрывают связь Arg560–Val561 Glu-плазминогена с образованием Glu-плазмина. Молекула Glu-плазмина содержит тяжелую (α) и легкую (β) цепи. Они состоят из 560 и 231 аминокислот. После саморазрушения Glu-плазмина путем разрыва связи Lys76–Lys77 образуется Lys-плазмин.

При патологических состояниях, протекающих с избытком плазмина в плазме, Glu-плазминоген может быстро превращаться непосредственно в Lys-плазминоген. Время полужизни Lys-плазминогена намного короче и составляет 0,8 дней, он быстро активируется активаторами плазминогена, превращаясь в плазмин. Кроме того, Lys-плазминоген обладает большим сродством к фибрину, чем Glu-плазминоген. Активные участки молекулы плазмина, которые разрушают специфические пептидные связи фибрина, содержат His602, Asp645 и Ser740.

Процесс активации плазминогена включает три пути (рис. 2.8):

- 1) внутренний путь активации;
- 2) внешний путь активации (активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов);
- 3) экзогенный путь активации (тромболитические препараты).

Основным является внешний путь, однако и остальные пути также играют важную роль.



**Рис. 2.8.** Регуляция фибринолиза:  
сплошные стрелки — активация; прерывистые стрелки — ингибирование

**Внутренний путь активации.** Различные субстанции, попадая в организм и обладая отрицательно заряженными поверхностями, активируют внутренний (контактный) путь, который включает фактор Хагемана (XII), прекалликреин, ВМК и фактор XI. На этот путь приходится лишь 15% от всей фибринолитической активности плазмы. Калликреин, факторы IXa и XIa могут непосредственно превращать плазминоген в плазмин. Дефицит фактора Хагемана может быть причиной значительных нарушений фибринолиза в различных клинических условиях.

**Внешний путь активации** включает 2 основных активатора плазминогена: тканевого и урокиназного типов (t-PA и u-PA).

Активаторы плазминогена тканевого типа (t-PA). Структура и функции. t-PA является ферментом эндотелиальной клетки. К факторам, регулирующим его секрецию эндотелием, относятся тромбин, гистамин, ацетилхолин, брадикинин, адреналин и интерлейкины. t-PA в плазме крови находится в небольших количествах. Его концентрация составляет 0,1 нмоль/л, а время полужизни — около 6 мин. В плазме t-PA циркулирует в виде комплекса с PAI-1, и лишь 5% и меньше t-PA циркулирует

в свободной активной форме. И t-PA, и его комплекс с PAI-1 удаляются из крови благодаря специфическим рецепторам печени, которые быстро переводят их внутрь клетки (интернализация), где происходит дальнейшее разрушение.

t-PA — это сериновая протеиназа с  $M_r = 70$  кДа. Хотя одиночная цепь обладает каталитической активностью, после разрыва пептидной связи между Arg275 и Ile276 активность его резко усиливается. Разрыв, опосредованный действием плазмина, фактора Ха или калликреина, превращает t-PA из одноцепочечной в двухцепочечную молекулу. Тяжелая цепь ( $\alpha$ ) преобразованного t-PA содержит  $NH_2$ -конец. Альфа-цепь включает в себя фибронектиноподобный домен, домен, подобный эпидермальному фактору роста, и два kringle-домена. Второй kringle-домен вместе с фибронектиноподобным доменом взаимодействуют в процессе связывания с фибрином. Начальный контакт между t-PA и фибрином осуществляется в первом kringle-домене. t-PA проявляет фибринолитическую активность в полной мере только после связывания с фибрином. Взаимодействие t-PA и фибриногена на поверхности фибрина в несколько раз увеличивает эффективность катализа.



Легкая цепь ( $\beta$ ) t-PA (Mг = 28 кДа, с 276-й по 530-ю аминокислоту С-конца) содержит активный участок протеиназы. Каталитическую триаду составляют Lys322, Asp371 и Ser478. Обе формы t-PA, как одноцепочечная, так и двухцепочечная, обладают протеолитической активностью и усиливают протеолиз плазминогена после связывания с фибрином. Одноцепочечная форма обладает меньшей активностью в растворе, однако активность обеих форм одинакова после связывания с фибрином. Связывание фибрина с t-PA является хорошим примером того, как фибрин регулирует ферментный процесс, приводящий к его разрушению.

Выделение t-PA из сосудистой стенки является еще одним важным регулирующим фибринолиз процессом. Интенсивность лизиса тромба зависит от скорости выделения t-PA из сосудистой стенки. Активированные тромбоциты синтезируют серотонин, который способен активировать выделение эндотелием t-PA. Более того, поверхность эндотелиальных клеток содержит белок тромбомодулин, который регулирует активацию протеина С. Активированный протеин С играет важную роль в усилении фибринолиза, однако механизм его действия неизвестен.

Проурокиназа (scu-PA) и урокиназа (u-PA). Структура и функции. Другим важным активатором плазминогена является активатор плазминогена урокиназного типа (u-PA). Он был впервые обнаружен в моче. В дальнейшем его определяли в культуре клеток почек, эндотелиальных клетках, опухолевых клетках, а также в плазме. u-PA также является сериновой протеиназой и синтезируется в виде одной цепи, называемой проурокиназой или одноцепочечным u-PA (single chain u-PA = scu-PA). Время полужизни scu-PA относительно короткое, около 5 мин. Его метаболизм происходит в почках и печени. scu-PA (Mг = 54 кДа) обладает очень низкой протеолитической активностью. Он состоит из одного kringle-домена, подобного эпидермальному фактору роста SP-домена. Плазмин или калликреин могут гидролизовать пептидную связь Lys158-Ile159, превращая scu-PA в двухцепочечную молекулу (two chain form — tscu-PA).

В отличие от t-PA, scu-PA не содержит фибриногенподобного домена или второго kringle-домена, что объясняет его относительно низкое сродство к фибрину. Интересно, что введение scu-PA приводит к незначительной активации плазминогена в плазме, что свидетельствует о влиянии дополнительных факторов. Одним из возможных кофакторов может быть фибрин, так как даже если scu-PA утрачивает фибрин-связы-

вающий домен, то фибриноспецифичная активность сохраняется. Возможным механизмом фибриноспецифичной активности является то, что существуют ингибиторы scu-PA, циркулирующие в крови, которые, связываясь со scu-PA, блокируют его активацию плазминогена. Однако ингибция scu-PA обратима в присутствии фибрина. Другим объяснением молекулярной основы фибриноспецифичности, возможно, является то, что Glu-плазминоген, связываясь с частично разрушенным фибрином, приводит к конформационным изменениям Glu-плазминогена, которые усиливают способности scu-PA расщеплять Glu-плазминоген.

Механизм, с помощью которого scu-PA превращается в tscu-PA, до конца не известен. В результате разрыва пептидной связи Lys158-Ile159 образуется tscu-PA с высокой молекулярной массой. Вторая ферментная форма tscu-PA с низкой молекулярной массой формируется после разрыва второй пептидной связи между Lys135 и Lys136. В результате этого разрыва образуется более эффективный фермент, и именно он используется при проведении тромболитической терапии. Этот фермент выделяется с мочой и обнаруживается в плазме крови только после активации фибринолиза.

*Экзогенный путь активации фибринолиза.* Многие бактериальные белки являются активаторами фибринолиза. К ним относятся стрептокиназа, стафилокиназа, а также экзогенный активатор под названием APSAC, который представляет собой нековалентный комплекс плазминогена и стрептокиназы. Стрептокиназа синтезируется  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы С. Интересно, что хотя стрептокиназа гомологична сериновой протеиназе, она не имеет фибриноспецифичного связывающего сайта и не обладает какой-либо другой внутренней активностью.

Прежде чем превратиться в активатор плазминогена, стрептокиназа претерпевает ряд превращений.

Первым этапом является связывание стрептокиназы с плазминогеном. После формирования этот комплекс превращает другую молекулу плазминогена в плазмин. Способность плазминогена и D-фрагмента усиливать активность стрептокиназы опосредована взаимодействием плазминогена с D-доменом фибриногена. Время жизни стрептокиназы после ее введения в организм составляет 30 мин.

В целях создания более эффективного фибрин-селективного активатора плазминогена, в каталитический центр плазминогена была помещена ацильная группа. Позже модифицированный плазминоген был объединен со стрептокиназой. Этот нековалентный комплекс носит название APSAC (anisolated



plasminogen/streptokinase complex). Молекула APSAC существует около 17 мин и в дальнейшем ингибируется эндогенными ингибиторами активатора плазминогена.

Тем не менее следует учитывать, что поскольку и стрептокиназа, и APSAC являются бактериальными продуктами, они могут быть потенциальными стимуляторами образования нейтрализующих антител, что представляет риск развития анафилактики.

Стафилокиназа представляет собой белок с  $M_r = 16$  кДа, выделяемый *Staphylococcus aureus*. Стафилокиназа не является ферментом, но способна образовывать с плазминогеном комплекс, который превращает плазминоген в плазмин.

**Плазменные и тканевые ингибиторы фибринолиза.** Плазма, клетки крови, ткани и экстрацеллюлярный матрикс содержат ряд различных естественных ингибиторов фибринолиза. Эти ингибиторы могут как прямо ингибировать плазмин, так и блокировать превращение плазминогена в плазмин.

В плазме крови около 10% белков относятся к ингибиторам протеиназ. Многие из них способны ингибировать протеиназы, участвующие в фибринолизе. Все ингибиторы сериновых протеиназ действуют, формируя необратимые комплексы с активным участком серина в протеиназе, которую они инактивируют. После образования плазмينا  $\alpha_2$ -AP формирует комплекс 1:1 с плазмином, что является важным моментом в инактивации плазмينا. Плазмин также инактивируется другими ингибиторами протеиназ, такими как  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_2$ -м, антитромбин III и C1-ингибитор эластазы.

Физиологическое значение эти ингибиторы приобретают только тогда, когда концентрация  $\alpha_2$ -AP значительно снижается.

**Альфа<sub>2</sub>-антиплазмин** представляет собой белок ( $M_r = 58$  кДа) из 452 аминокислот. Активный участок находится в области Arg346–Met347, также в эту структуру входят две дисульфидные связи. Белок синтезируется и секретируется гепатоцитами, а также находится внутри  $\alpha$ -гранул тромбоцитов. Концентрация его в плазме составляет 1 ммоль/л, что представляет  $1/3$  от концентрации плазмينا в плазме. Поэтому  $\alpha_2$ -AP не способен полностью инактивировать весь плазмин, находящийся в плазме. Молекула  $\alpha_2$ -AP циркулирует в крови около 2,5 дней. Комплексы плазмينا с  $\alpha_2$ -AP удаляются из циркулирующей крови печенью.

Концентрация  $\alpha_2$ -AP в участке образования тромбоцитарного тромба играет важную роль в сборке тромба, резистентного к действию плазмينا. Альфа<sub>2</sub>-антиплазмин конкурирует с фибриногеном за связывание

с фибриновым тромбом. Некоторые молекулы, которые блокируют фибринолиз, такие как лизин, 6-аминогексаеновая кислота и фибриноген, могут нарушать способность  $\alpha_2$ -AP образовывать комплекс с плазмином.

**Ингибиторы активатора плазминогена.** В настоящее время идентифицировано четыре ингибитора активатора плазминогена. К ним относятся PAI-1, PAI-2, PAI-3 и протеиназа нексин. PAI-1 обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активаторов плазминогена в плазме, и тем самым играет важную роль в регуляции фибринолиза. Повышение уровня PAI-1 связано с риском тромбозов. PAI-1 и PAI-2 отводится доминирующая роль в регуляции клинически значимого фибринолиза. Роль PAI-3 и протеиназы нексин в патологическом фибринолизе требует дальнейших исследований.

Ген PAI-1 локализован в 7-й хромосоме. Молекула PAI-1 ( $M_r = 50$  кДа) состоит из 379 аминокислот. Он циркулирует в плазме крови, а также присутствует в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. PAI-1 синтезируется эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками. Эндотелиальные клетки и тромбоциты регулируют выделение PAI-1 в процессе фибринолиза. Концентрация PAI-1 в плазме крови составляет 5–20 нг/мл. PAI-1 является наиболее эффективным ингибитором однопочечной и двухпочечной форм тканевого и урокиназного ингибиторов активатора плазминогена. Комплекс PAI-1 и протеина C взаимодействует с фибрином и блокирует выделение PAI-1 из эндотелия.

Синтез PAI-1 регулируется на уровне транскрипции. Индукторами синтеза являются ЛПС, IL-1, TNF- $\alpha$ , фактор роста тромбоцитов  $\beta$ , основной фактор роста фибробластов и ангиотензин II. Тромбоциты способствуют выделению и синтезу PAI-1 в эндотелии, секретирова фактор роста тромбоцитов  $\beta$ .

*In vitro* гепарин способен снижать синтез PAI-1 эндотелиальными клетками. В отличие от эндотелия, синтез PAI-1 гепатоцитами не зависит от TNF- $\alpha$ . Инсулин способствует синтезу PAI-1 в гепатоцитах. PAI-1 синтезируется в активной форме и затем превращается в латентную форму, в которой активный участок становится скрытым. Витронектин стабилизирует PAI-1 в активной форме. PAI-1, находящийся во внеклеточном матриксе, способен регулировать активность плазминогена в тканях.

PAI-2, известный также как ингибитор активатора плазминогена плацентарного типа, присутствует в эпителии трофобласта. Ген PAI-2 локализован в 18-й хромосоме. 3'-участок гена PAI-2 — это

ДНК-связанный фрагмент, принимающий участие в реакциях воспаления. Секреция PAI-2 возрастает под воздействием эндотоксина на макрофаги. PAI-2 синтезируется лейкоцитами, моноцитами, макрофагами и некоторыми опухолевидными клетками. PAI-2 является ингибитором серпинов. В латентной форме он не существует. Физиологическая роль PAI-2 в регуляции нормального фибринолиза не совсем ясна. Тем не менее известно, что степень ингибиции PAI-2 активаторов пламиногена в 10 раз слабее, чем у PAI-1. Однако PAI-2 эффективно ингибирует расщепленные формы урокиназы. Уровень PAI-2 в плазме повышается во время беременности; он играет важную роль в регуляции фибринолиза во время беременности в плаценте; и в меньшей степени — в регуляции нормального физиологического фибринолиза у небеременных и мужчин.

**Регуляция фибринолиза.** Регуляция фибринолитической активности осуществляется комплексом взаимодействий между кровью, компонентами тромба и эндотелием. Формирование фибрина является начальным стимулом для фибринолиза. В процессе тромбообразования пламиноген связывается с фибрином и «встраивается» в тромб. t-PA также связывается с фибрином, приводя к повышению ферментной активности связанного с t-PA пламина. Альфа<sub>2</sub>-антиплазмин не является эффективным ингибитором пламина, связанного с фибрином, что позволяет ограничивать деградацию фибрина в тромб. Фибрин способен блокировать секрецию PAI-1 и стимулировать выделение активаторов пламиногена эндотелиальными клетками. С другой стороны, связанный с фибрином PAI-1 способен блокировать как t-PA, так и u-PA. Фактор XIIIa перекрестно связывает α<sub>2</sub>-AP с фибрином в количествах, эквивалентных фибрин-связанному пламиногену. Тромбоциты внутри тромба могут выделять PAI-1 и α<sub>2</sub>-AP, тем самым модулируя активность пламина. Таким образом, баланс между факторами свертывания плазмы и факторами внутри стутка, эндотелием и клетками крови существенно влияет на интенсивность фибринолиза.

Чрезмерная активация системы фибринолиза, как, например, при инфузии «фибрин-неспецифичных» тромболитических агентов (стрептокиназа или урокиназа), обычно связана с так называемым «системным фибринолитическим состоянием», характеризующимся активацией пламиногена, снижением уровня α<sub>2</sub>-AP и расщеплением фибриногена. Физиологический же фибринолиз, который ответственен за удаление избыточных количеств фибрина из сосуди-

стого русла, является высокоспецифичным в отношении фибрина и не связан с системным фибринолитическим состоянием. Такая фибриноспецифичность является результатом специфических молекулярных взаимодействий между PA, пламиногеном, фибрином, α<sub>2</sub>-AP и PAI.

Тромбоциты также содействуют фибринолизу. Пламиноген, связываясь с тромбоцитами, облегчает PA-опосредованное превращение его в пламин. Связывание пламиногена с тромбоцитами усиливается при активации тромбина.

Механизмы, которые обеспечивают отсутствие системного действия пламина, включают: а) локальное освобождение активаторов пламиногена из интактных соседних эндотелиальных клеток под действием тромбина; б) активацию активаторов пламиногена в области образования тромба; в) инактивацию свободного пламина в кровотоке антиплазмином и ингибицию t-PA под действием PAI-1 и PAI-2.

Связь между прокоагулянтным ответом и фибринолизом была изучена не так давно. Лизис стутка пламином является следствием повышения каталитических свойств и защиты пламина от ингибиции антиплазмином. Оба эти процесса связаны с качеством связывания энзима и фибрина. В свою очередь, это качество зависит от карбоксил-терминальных лизиновых остатков, которые образуются в процессе начального расщепления фибрина. Важнейшую роль в регуляции фибринолиза играет TAFI — тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза, который идентифицирован как плазменный зимоген прокарбокисептидаза В. Этот протеин активируется через тромбин и тромбомодулин. Активированный TAFI отщепляет терминальные лизиновые остатки от фрагментов фибрина и тем самым снижает активность фибринолиза.

**Клеточные рецепторы и фибринолиз.** Фибринолиз происходит на поверхности эндотелия благодаря клеточным рецепторам пламиногена и его активаторов. Их экспрессия может варьировать. Эти рецепторы катализируют превращение пламиногена в пламин. Пламин, помимо регуляции фибринолиза на поверхности клеток, способен регулировать их миграцию и пролиферацию. Способность пламина влиять на активацию тканевых металлопротеиназ обуславливает клеточную миграцию и пролиферацию. В последние годы была открыта роль пламина и в процессах эмбриогенеза и метастазирования. Рецепторы пламиногена обнаружены не только на поверхности тромбоцитов, но также на поверхности моноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток,

где они способствуют превращению плазминогена в плазмин. Плазмин, образующийся на поверхности клеток, защищен от действия серпиновых ингибиторов благодаря связи со специфическими клеточными рецепторами. Таким образом, клеточная поверхность служит своеобразным «убежищем» для осуществления плазминовой активности.

*Рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (u-PA).* Рецепторы u-PA синтезируются как нормальными, так и опухолевыми клетками и присутствуют на моноцитах, фибробластах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках.

Рецептор состоит из 313 аминокислот и имеет несколько участков гликозилирования. u-PA-рецептор связан с поверхностью мембраны через гликозилфосфатидилинозитол. Такая связь позволяет ему функционировать как внутреннему мембранному белку. u-PA-рецептор отсутствует при пароксизмальной ночной гемоглобинурии и может играть роль в возникновении состояний гиперкоагуляции. Рецептор связывается как с одноцепочечной урокиназой, так и с плазминогеном, образуя прочный комплекс, который увеличивает количество плазминогена, синтезированного на поверхности эндотелиальной клетки.

*Рецептор активатора плазминогена тканевого типа.* t-PA-рецептор имеет  $M_r = 40$  кДа и отличается от u-PA-рецептора. Будучи связанным с рецептором, t-PA в 7 раз повышает генерацию плазмينا по сравнению с взаимодействием t-PA и плазминогена в растворе. Связывание Lys-плазминогена с t-PA-рецептором ингибируется  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой и липопротеином А. Таким образом, t-PA-рецептор представляет собой уникальный связывающий сайт на поверхности эндотелиальной клетки и играет важную роль в регуляции фибринолиза в области депозиции фибрина на сосудистой стенке.

*Роль тромбоцитов в регуляции фибринолиза.* Тромбоциты играют важную роль в патогенезе тромбозов и участвуют в регуляции фибринолитического процесса. Тромбоциты связывают плазминоген и t-PA и способствуют образованию плазмينا и лизису тромба. Связанный с тромбоцитом плазмин защищен от действия  $\alpha_2$ -AP. Тромбоциты также выделяют различные антифибринолитические агенты, такие как PAI-1,  $\alpha_2$ -AP, ингибитор C1-эстеразы и  $\alpha_2$ -m. Таким образом, тромбоциты, когда их концентрация высока, могут ингибировать фибринолиз и способствовать тромбозу.

Плазмин способен изменять функционирование тромбоцитов в зависимости от концентрации и про-

должительности его действия на тромбоцит. В низких концентрациях плазмин блокирует каскад арахидиновой кислоты и протеолиз мембранных гликопротеинов. В высоких концентрациях плазмин нарушает связывание фибриногена и агрегацию тромбоцитов. Плазмин может повышать количество участков связывания с плазминогеном на поверхности тромбоцитов.

Таким образом, активация плазминогена может быть стимулирована на поверхности тромбоцитов, что способствует генерации больших количеств плазмينا в процессе фибринолиза по принципу положительной обратной связи. Плазмин может также расщеплять различные адгезивные и другие гликопротеины, находящиеся в непосредственной близости от тромбоцитарного тромба, такие как фибриноген, факторы V, VIII, тромбоспондин, фибронектин и фактор XIII. Более того, плазмин может разрушать участок связывания с фактором XIIIa на поверхности тромбоцита, который способствует стабилизации тромба в процессе полимеризации фибрина.

**Роль фибринолиза в предотвращении тромбозов.** Как уже указывалось, после формирования тромба в сосудистой системе его удаление зависит от синтеза плазминогена. Секрецию активатора плазминогена могут вызывать различные субстанции, включая фибрин, гистамин, серотонин, а также ишемия. Характерно, что те же причины играют роль в возникновении тромбозов.

Большинство исследований свидетельствует, что нарушение высвобождения активатора плазминогена связано с повышенным риском тромбообразования. Нарушения фибринолитической активности и связанные с ними тромботические осложнения наблюдаются при различных патологических состояниях, в частности при тромбозе глубоких вен, злокачественных новообразованиях, сердечной недостаточности, ожирении и пр., когда имеет место повышение концентрации PAI-1 в крови.

## 2.8. Тромбоциты

Тромбоциты являются важнейшей неотъемлемой составной частью системы гемостаза, и основной задачей, которую они призваны выполнять, является предотвращение кровопотери. Эта задача осуществляется тромбоцитами в два этапа.

1. Адгезия тромбоцита к участку повреждения.
2. Активация тромбоцита, которая подразумевает образование внутриклеточных химических

сигналов, индуцируемых как самой адгезией, так и различными растворимыми факторами крови, которые стимулируют тромбоцит через особые рецепторы. Эти сигналы вызывают такие быстрые морфологические изменения тромбоцитов, как распространение псевдоподий, за счет которых осуществляется движение тромбоцита, и агрегацию.

Однако помимо осуществления физиологической функции тромбоциты вовлекаются в большое число патологических процессов. На сегодняшний день достоверно известно, что тромбоциты играют важную роль в возникновении массивных тромбозов, инфаркта миокарда, инсультов и прочих тромботических нарушений.

Уже хорошо известно, что тромбоцитам принадлежит ведущая роль в патогенезе атеросклероза, а также в патогенезе тромботических осложнений у больных с искусственными клапанами сердца и после аортокоронарного шунтирования. Однако относительно недавно выяснилась роль тромбоцитов в возникновении иммунных форм тромбозов при антифосфолипидном синдроме, гепарин-индуцированных тромбоцитопении и тромбозе и иммунной тромбоцитопенической пурпуре.

Кроме того, стало известно, что дополнительно к той роли, которую тромбоциты играют в системе гемостаза, они также вносят свой вклад в процессы метастазирования при онкологических заболеваниях.

**Роль тромбоцитов в системе гемостаза.** Тромбоциты представляют собой дискообразные безъядерные клетки диаметром 2–3 мкм. Они продуцируются мегакариоцитами костного мозга, откуда высвобождаются в кровоток, где циркулируют примерно 10 дней. Нормальная кровь содержит от 200 тыс. до 400 тыс. тромбоцитов на микролитр.

Наружная оболочка тромбоцитов (гликокаликс) содержит несколько различных гликопротеинов, которые важны для осуществления функции тромбоцитов. Они включают интегрины и богатые лейцином гликопротеины. Эти поверхностные гликопротеины опосредуют адгезию и агрегацию тромбоцитов, выступая в качестве рецепторов для адгезивных протеинов и агонистов.

Цитоплазма тромбоцитов содержит цитоплазматические гранулы — плотные тельца и  $\alpha$ -гранулы. Плотные тельца содержат аденозиндифосфат (АДФ), аденозинтрифосфат (АТФ),  $Ca^{2+}$  и серотонин.

Альфа-гранулы содержат  $\beta$ -тромбоглобулин, фактор IV (антигепариновый) тромбоцитов (PF4), PDGF,

vWF, фактор V, фибриноген, PAI-1, протеиназу нексин-II и тромбоспондин. Субстанции гранул играют важную роль в гемостазе, воспалении и заживлении ран. Важность  $\alpha$ -гранул в гемостазе иллюстрируется тенденцией к кровотечению у пациентов с синдромом серых тромбоцитов. Тромбоциты также содержат филаменты актина и микротубулярную сеть. Микротубулы вовлекаются в процесс изменения формы тромбоцитов и контрактильный феномен, который имеет место при секреции тромбоцитов, в то время как актин участвует в ретракции сгустка. Открытая каналикулярная система, присутствующая в цитоплазме тромбоцитов, играет роль в выведении субстанций из тромбоцитов в плазму и переходе субстанций плазмы в тромбоцит.

Нормальные тромбоциты, циркулирующие в свободном состоянии в кровотоке, не адгезируют к неповрежденному эндотелию и не агрегируются друг с другом. После активации тромбоциты осуществляют гемостаз различными путями. После сосудистого повреждения тромбоциты образуют гемостатическую пробку, препятствуя кровопотере. Кроме того, тромбоциты служат источником прокоагулянтных поверхностей, на которых происходит активация свертывания крови. Тромбоциты также ингибируют антикоагулянтное действие гепарина, секретируя PF4. Более того, возможно, тромбоциты препятствуют преждевременному лизису гемостатической пробки путем освобождения PAI-1.

**Роль тромбоцитов в фибринообразовании.** Активированные тромбоциты способствуют усилению образования фибрина в области повреждения. Уже давно известно, что процесс свертывания происходит гораздо быстрее в богатой тромбоцитами плазме, чем в бедной. Такую прокоагулянтную активность тромбоцитов связывают с фактором III тромбоцитов. Эта активность связана с микропротеинами мембранной поверхности. Фактор III тромбоцитов не экспрессируется на интактных тромбоцитах; экспрессия характерна только для активированных тромбоцитов. После активации тромбоцитов происходит экспозиция отрицательно заряженных фосфолипидов (как фосфатидилсерин) на поверхности. Это сопровождается экспозицией высокоаффинных связывающих участков для факторов Va, VIIa, IX, IXa и Xa. Активированные тромбоциты высвобождают микрочастицы из плазматической мембраны. Эти тромбоцитарные микрочастицы также экспрессируют высокоаффинные рецепторы для факторов Va и VIIa. Таким образом, активированные тромбоциты представляют

анионные фосфолипидные поверхности, на которых происходит сборка теназных и протромбиназных комплексов.

Некоторые коагуляционные факторы и ингибиторы, включая фибриноген, фактор V и vWF, синтезируются в мегакариocyтах, хранятся в тромбоцитах и секретируются из гранул в процессе реакции освобождения.

**Гликопротеины тромбоцитов.** Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным соединительнотканым компонентам осуществляется за счет взаимодействия гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов с коллагеном субэндотелиального матрикса или с другими реактивными адгезивными протеинами, включающими vWF, фибриноген, фибронектин, ламинин, витронектин и тромбоспондин. Мембранные GP-рецепторы и их паробразующие экстрацеллюлярные лиганды, способные усиливать адгезию тромбоцитов, включают:

- а) GPIb/IX — vWF;
- б) GPIa/IIa — коллаген;
- в) GPIc/IIa — фибронектин;
- г) GPIc/IIa — ламинин;
- д) витронектиновый рецептор — витронектин/vWF/фибронектин/тромбоспондин;
- е) GPIIb/IIIa — фибронектин/тромбоспондин/витронектин;
- ж) GPIV — тромбоспондин/коллаген (табл. 2.4).

**Коллаген.** Коллаген является не только наиболее широко представленным классом протеинов, но также основным компонентом стенки кровеносного сосуда. В стенках сосудов обнаружено несколько типов коллагенов, включая типы I, III–XIII. Из них 95% составляют коллагены типов I и III. Тромбоци-

ты могут «приклеиваться» к коллагену типов I–VIII в статическом состоянии, но при физиологическом состоянии в кровотоке тромбоциты наиболее прочно «склеиваются» с коллагеном типов I, III и IV, менее прочно — с VI, VII и VIII, совсем не «склеиваются» с коллагеном типа V.

**Фактор фон Виллебранда** — адгезивный протеин, который обнаружен в нескольких местах сосудистой системы: субэндотелии, секреторных гранулах эндотелиальных клеток, называемых тельцами Weibel—Palade, плазме и тромбоцитарных  $\alpha$ -гранулах. vWF — крупный протеин-мультимер, размер его колеблется от  $1 \times 10^6$  до  $20 \times 10^6$  кДа. Он состоит из мономеров с  $M_r = 275$  кДа. При повреждении кровеносного сосуда vWF способствует адгезии тромбоцитов посредством рецептора адгезии гликопротеина GPIb.

**Фибронектин** представляет собой субэндотелиальный внеклеточный матричный гликопротеин из 2 субъединиц (примерно по 240 кДа), который также обнаружен в тромбоцитарных  $\alpha$ -гранулах и в плазме. Адгезия тромбоцитов к фибронектину осуществляется при помощи различных механизмов. Эти механизмы вызывают адгезию тромбоцитов посредством интеграции  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , или интеграции  $\alpha_5\beta_1$  с последовательностью RGD, находящейся в домене фибронектина, ответственном за связывание клеток. Уже идентифицированы другие, не относящиеся к RGD связывающие участки, специфичные для  $\alpha_{IIb}\beta_3$  в других лигандах, включая и сам фибронектин.

**Фибриноген** в основном циркулирует в текущей крови, но может также присутствовать в атеросклеротической бляшке и трансформируется в фибриновую сеть, участвуя в свертывающем и репаративном процессах. Молекулярная масса фибриногена равна

Таблица 2.4

Некоторые гликопротеины тромбоцитарных мембран и их функция

Тромбоцитарный GP-рецептор	Адгезивный гликопротеин	Функция тромбоцитов
GPIb/IX (CD42b, c)	vWF	Адгезия
Интегрины: $\alpha_1\beta_1$ ; $\alpha_2\beta_2$ ; $\alpha_3\beta_1$	Коллаген, типы I–IV	Адгезия
Интегрин $\alpha_5\beta_1$ (GPIc/IIa; VLA-5; CD49e/CD29)	Фибронектин	Адгезия
Интегрин $\alpha_6\beta_1$ (GPIc/IIa; VLA-6; CD49/CD29)	Ламинин	Адгезия
Интегрин $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61)	Витронектин, фибриноген, фибронектин, vWF, тромбоспондин	Адгезия
GPIV/CD36	Тромбоспондин, коллаген	Адгезия
Интегрин $\alpha_{IIb}\beta_3$ , (GPIIb/IIIa; CD41/61) $\alpha_2\beta_3$	Фибриноген, vWF, фибронектин, витронектин, тромбоспондин	Когезия (агрегация)
P-селектин (GMP-140; CD62P)	Sialyl-Le*	Взаимодействие тромбоцит—лейкоцит

340 кДа, молекула состоит из двух пар трех отдельных цепей: A $\alpha$ , B $\beta$  и  $\gamma$ . Аминотерминальные части этих соединений входят в состав дисульфида, образующего центральный E-домен. C-терминальная часть некоторых из этих соединений присутствует в D-доменах. Основной тромбоцит-связывающий участок, не относящийся к RGD, расположен в карбоксил-терминальной части цепи фибриногена  $\gamma$ .

**Тромбоцитарный комплекс GPIb—V—IX.** Данный комплекс опосредует адгезию тромбоцитов к адгезивному протеину vWF в условиях нормального ранозаживления, следующего за повреждением артерии, и способствует тромбогенезу в стенозированных артериях. vWF локализован в субэндотелии и экспонируется на эндотелии при повреждении сосуда. Комплексу GPIb—V—IX при осуществлении адгезии не требуется активация тромбоцитов. Хотя vWF также присутствует в плазме, тромбоцитарные GPIb не связываются с этой формой, за исключением случаев значительной деэндотелизации сосуда, давая основания предполагать, что для адгезии тромбоцитов необходима особая конформация vWF. Для решения этого вопроса можно экспериментально изменить структуру vWF с помощью ристоцетина или ботроцитина, которые присоединяются к vWF и, видимо, преобразуют его в активную форму, распознаваемую GPIb. Форма vWF при этом меняется от шаровидной до удлинённой, в том числе в условиях значительной деэндотелизации сосуда, что объясняет изменение биологических свойств vWF. Возможно, vWF в субэндотелии также находится в активном состоянии.

Исследования адгезии *in vitro* показали, что тромбоцитарный GPIb наиболее эффективно функционирует как адгезивный рецептор для иммобилизованного vWF или для vWF в составе внеклеточного матрикса в условиях значительной деэндотелизации сосуда. При этих обстоятельствах, возможно, такой механизм является одним из главных механизмов начального присоединения тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке.

Важность взаимодействия комплекса GPIb—V—IX с vWF иллюстрируется наследственными нарушениями при синдроме Бернара—Сулье. Здесь тромбоциты не содержат или содержат в малой степени комплекс GPIb либо содержат дисфункциональный комплекс. У этих пациентов наблюдаются тяжелые нарушения, связанные с кровотечением, которые характеризуются тромбоцитопенией с продолжительным кровотечением различной тяжести. Тромбоциты имеют гигантские размеры, соединяются с vWF.

Различные компоненты GPIb—V—IX встречаются и в других клетках; в основном в клетках эндотелия. Присутствие некоторых из этих гликопротеинов в эндотелиальных клетках может быть повышено за счет выделения цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и INF- $\gamma$ . GPIb в этих клетках задействован в адгезии к иммобилизованному vWF и может способствовать связыванию vWF субэндотелиального матрикса с эндотелием.

**Интегрины** — наиболее изученный класс рецепторов, опосредующих адгезию к компонентам внеклеточного матрикса и представляющих огромное значение для функционирования тромбоцитов. Все интегрины являются гетеродимерами, состоящими из трансмембранных  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. На сегодняшний день насчитывают около 14  $\alpha$ - и 8  $\beta$ -субъединиц, комбинация которых определяет специфику лиганда. Существует большое количество избыточных интегринов, это ведет к тому, что несколько разных интегринов могут соединяться с одним и тем же лигандом, а интегрины могут связываться с несколькими лигандами. Внеклеточный домен  $\alpha$  имеет 3 или 4 бивалентных катион-связывающих участка, которые связывают Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> или Mn<sup>2+</sup>. Бивалентное катионное соединение существенно для функционирования интегринов, поскольку интегрин-опосредованная клеточная адгезия нарушается при наличии катион-хелатора EDTA, образующего хелатные соединения с этими катионами. Некоторые из  $\alpha$ -субъединиц интегринов, включая  $\alpha_{IIb}$  и  $\alpha_5$ , протеолитически расщепляются на тяжелые и легкие цепи, которые соединяются посредством дисульфидного мостика. Некоторые  $\alpha$ -субъединицы, включая  $\alpha_2$ , содержат наружный домен, называемый вставным или I-доменом, который также важен для связи с лигандами. На сегодняшний день считается, что интегрины всегда представлены в форме гетеродимеров из субъединиц. Цитоплазматические домены  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц определяют субклеточную локализацию, связь интегринов с цитоскелетом и локализацию интегринов в специальных структурах. Цитоплазматические домены интегринов также необходимы для участия в активации и трансдукции внеклеточных сигналов в клетку. Многие современные исследования сфокусированы на идентификации сигнальных молекул, которые связываются с цитоплазматическими доменами интегринов.

**Интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (GPIIb/IIIa)** является наиболее распространенным белком тромбоцитарной мембраны и составляет 1–3% от всех белков тромбоцита. Подсчитано, что неподвижные тромбоциты обычно содержат от 40–60 тыс. молекул  $\alpha_{IIb}\beta_3$  на поверхности,

хотя последние подсчеты показывают, что их может быть до 80 тыс. Этот интегрин способствует агрегации тромбоцитов путем связывания с растворимым фибриногеном в плазме, который вызывает перекрестное соединение множества тромбоцитов через образование фибриновых мостиков. Необходимость этого интегрина для осуществления агрегации тромбоцитов лучше всего демонстрируется у пациентов с тромбастенией Гланцмана. У этих пациентов отсутствует данный интегрин, вследствие чего они страдают тяжелыми кровотечениями.

Кроме того,  $\alpha_{IIb}\beta_3$  может связывать фибронектин, vWF, витронектин и тромбоспондин. Связь с этими лигандами осуществляется путем адгезии с пептидной RGD-последовательностью, обнаруженной в каждом из этих белков.

Интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$  на поверхности тромбоцитов имеет низкоаффинную конформацию, так что он не способен соединять растворимый фибриноген. Низкий аффинитет интегрина  $\alpha_2\beta_1$  предупреждает спонтанную агрегацию циркулирующих тромбоцитов в ответ на избыток фибронектина в плазме. Тем не менее низкоаффинная форма этого интегрина может соединяться с фибриногеном, который находится в неподвижном состоянии на стенке кровеносного сосуда или на поверхности другой клетки или тромбоцита. При активации тромбоцитов внутриклеточные сигналы вызывают изменение конформации в интегрине  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , переводя его в разряд высокоаффинных интегринов, способных к соединению с растворимым фибриногеном.

*Другие тромбоцитарные интегрини.* Тромбоциты адгезируются к субэндотелиальному коллагену в области сосудистого повреждения преимущественно посредством интегрина  $\alpha_2\beta_1$ . Этот интегрин является рецептором для фибриллярных коллагенов I, II, III и V, а также для нефибриллярных коллагенов IV, VI, VII и VIII. Интегрин  $\alpha_2\beta_1$  может служить в то же время рецептором для ламинина в некоторых типах клеток, но в тромбоцитах его функция ограничена связыванием коллагенов. Тромбоциты имеют от 1000 до 2000 молекул  $\alpha_2\beta_1$  на своей поверхности.

Дефицит интегринов  $\alpha_2\beta_1$  встречается редко. Такие пациенты страдают умеренными кровотечениями вследствие дефекта коллаген-индуцированной тромбоцитарной агрегации, но демонстрируют нормальную реакцию тромбоцитов на другие агонисты, например тромбин.

Тромбоциты также имеют три других интегрина на поверхности, каждый из которых присутству-

ет в малых количествах (от 100 до 500 молекул на тромбоцит). Это  $\alpha_5\beta_1$ -интегрин — рецептор фибронектина;  $\alpha_v\beta_3$ -интегрин — рецептор фибронектина, тромбоспондина, фибриногена, vWF, остеопондина, денатурированного коллагена и др. Эти интегрини, возможно, способствуют адгезии тромбоцитов ко множеству компонентов субэндотелиального матрикса, которые обнаруживаются на участках повреждения сосуда.

Среди прочих тромбоцитарных гликопротеинов уже идентифицированы GPVI и GPIV (CD36), хотя окончательно их роль еще не ясна. Предполагается, что GPVI является коллагеновым рецептором, так как у пациентов с дефицитом этого рецептора обнаруживается нарушение агрегации в ответ на коллаген. Дефицит GPVI может иметь место при аутоиммунной тромбоцитопении в результате циркуляции анти-GPVI-антител.

Роль GPIV в функции тромбоцитов связывают с участием в сигнальной активации тромбоцитов.

**Агрегация тромбоцитов.** После адгезии тромбоциты начинают менять свою форму из дискоидной в сферическую, при этом происходит либо экспозиция агонистов, активирующих тромбоцит, либо их синтез, либо высвобождение. К таким агонистам относятся: коллаген, который присутствует в субэндотелии; тромбин, который образуется на поверхности активированного тромбоцита или на другой анионной фосфолипидной поверхности; АДФ, который высвобождается из поврежденных эритроцитов или секретируется из плотных гранул активированных тромбоцитов; циркулирующий адреналин и арахидоновая кислота, освобождаемая из липидных депо тромбоцитов и метаболизирующаяся в мощный агонист TxA<sub>2</sub>.

В основном эти агонисты вызывают изменение формы тромбоцитов, которые, становясь шаровидными, образуют длинные псевдоподии, вслед за чем следует агрегация тромбоцитов. Для осуществления процесса агрегации необходима активация тромбоцитарных интегрининых рецепторов адгезии, в частности  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , который, связываясь с фибриногеном или vWF, способствует связыванию соседних тромбоцитов друг с другом с образованием агрегатов.

Агонисты тромбоцитов, взаимодействуя с мембранными рецепторами тромбоцитов, вызывают трансдукцию сигнала или, иначе, передачу сигнала внутрь клетки, что, в свою очередь, вызывает дегрануляцию и высвобождение веществ с высокой прокоагулянтной активностью (реакция высвобождения), среди которых АДФ, серотонин,



$\beta$ -тромбоглобулин, антигепариновый фактор PF4, TxA<sub>2</sub>, vWF и др., которые еще больше активируют тромбоциты, активируя  $\alpha_{IIb}\beta_3$  и другие интегриновые рецепторы.

Простагландины, являясь по своей сути липидами, играют важную роль в осуществлении реакции освобождения и агрегации. Коллаген и адреналин могут вызывать активацию фосфолипаз, присутствующих в тромбоцитарной мембране. Эти фосфолипазы вызывают гидролиз мембранных фосфолипидов с освобождением арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота метаболизируется под действием циклооксигеназы с образованием нестабильных простагландиновых эндоперекисей, которые, в свою очередь, превращаются в TxA<sub>2</sub>. Тромбоксан A<sub>2</sub> является мощным, хотя лабильным (время полужизни 30 с) индуктором агрегации и секреции тромбоцитов.

Каким образом столь многочисленные агонисты вызывают агрегацию тромбоцитов, еще не до конца ясно. Однако, по последним данным, уже известно, что одним из составляющих механизмов является повышение концентрации ионов Ca<sup>2+</sup>; кроме того, абсолютно необходимо для агрегации тромбоцитов наличие фибриногена, который образует своеобразные «мостики» между агрегирующимися тромбоцитами. Тромбоспондин, который является содержимым  $\alpha$ -гранул, также играет роль в агрегации.

Хотя основные механизмы (feed-back-механизмы) ингибции в коагуляционном каскаде уже известны, очень мало пока изучены вопросы контроля адгезии и агрегации тромбоцитов.

*Основные сигнальные механизмы активации тромбоцитов.* Большинство, но не все агонисты тромбоцитов активируют их посредством «оккупации» 7 трансмембранных G-протеин-связанных рецепторов. Активация этих рецепторов индуцирует активацию фосфолипазы C $\beta$  (PLC $\beta$ ) и гидролиз фосфоинозиотида. PLC $\beta$  вызывает гидролиз фосфатидилинозитол 4,5-бифосфата с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата (IP<sub>3</sub>) и диацилглицерола. Как IP<sub>3</sub>, так и диацилглицерол играют важную роль в активации тромбоцитов. IP<sub>3</sub>, взаимодействуя со специфичными рецепторами, вызывает внутриклеточное освобождение Ca<sup>2+</sup> из плотной тубулярной системы — аналога органелл саркоплазматического ретикулума, выступающих в роли внутриклеточных хранилищ Ca<sup>2+</sup> в скелетных мышцах. Тем не менее точный механизм, который приводит к агрегации тромбоцитов, как уже указывалось, не ясен, поскольку IP<sub>3</sub>-индуцированная агрегация тромбоцитов также зависит от продукции

TxA<sub>2</sub> и освобождения АДФ. Диацилглицерол взаимодействует непосредственно с протеинкиназой C, активируя ее. Активированная протеинкиназа C играет ключевую роль, опосредуя активацию  $\alpha_{IIb}\beta_3$  и связывание фибриногена; ее специфические ингибиторы блокируют связывание фибриногена и агрегацию тромбоцитов под действием некоторых агонистов.

*Трансдукция сигнала «извне внутрь» («outside-in»).* Интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$  участвует в передаче сигнала извне внутрь тромбоцита при связывании с фибриногеном. Такая передача сигнала по принципу «outside-in» необходима для активации тромбоцитов такими агонистами, как коллаген, который связывается с интегрином  $\alpha_2\beta_1$  и другими рецепторами адгезии тромбоцитов, а также для других проявлений тромбоцитарной активации, например ретракции сгустка через  $\alpha_2\beta_3$ .

Феномен сигнала «outside-in», возможно, характерен для всех интегринов на всех клетках. Кроме того, хотя термин «outside-in» изначально относили к интегриновой передаче сигнала, уже обсуждается возможность использования этого термина и в отношении других рецепторов адгезии, например GPIb—V—IV.

Проявлением передачи сигнала «outside-in» в результате занятости  $\alpha_{IIb}\beta_3$  является индукция тирозин-фосфорилиции внутриклеточных протеинов. Когда интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$  перекрестно связывается с первичными антителами, а затем со вторичными антителами или димерными молекулами, например фибриногеном (связывание с которым индуцируется  $\alpha_{IIb}\beta_3$ -активирующими антителами), они индуцируют тирозин-фосфорилицию протеинов в пределах от 50 до 68 кДа, а также 140 кДа, равно как и фосфорилицию тирозинкиназы Syk.

#### **Взаимодействие фибриногена и тромбоцитов**

*Взаимодействие растворимого фибриногена и тромбоцитов в растворе.* Рецептором фибриногена на тромбоците является интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$ . Количество молекул этого интегрина составляет 80 тыс. и увеличивается при стимуляции тромбоцитов. При этом находящиеся в особых пулах ( $\alpha$ -гранулах и тубулярной системе) интегрины выходят на поверхность. Фибриноген находится в плазме в значительных количествах (3 мг/мл). Неактивированные тромбоциты, циркулирующие в плазме, не могут связываться с фибриногеном, что предотвращает спонтанную агрегацию. Для взаимодействия с фибриногеном тромбоциты должны быть активированы тромбином, АТФ, адреналином или коллагеном. Эти вещества выбрасываются в значительных количествах при повреждении сосудистой стенки



и, связываясь со специфическими рецепторами на поверхности тромбоцитов, запускают каскад внутриклеточных активаторов. Активирующее влияние приводит к экспрессии рецептора фибриногена и изменению его конформации, что ведет к активации рецептора.

Для взаимодействия интегрина с активаторами тромбоцита необходима оптимальная концентрация катионов:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ . Эти катионы, соединяясь с катион-связывающим доменом  $\alpha_{\text{IIb}}$ , в котором имеется как минимум четыре функционирующих связывающих участка, изменяют сродство. Один кальций-связывающий участок выявлен в субъединице  $\beta_3$ . Мутации в участке, кодирующем последовательность катион-связывающего фрагмента в  $\beta_3$ , нарушают работу интегрина. Это свидетельствует о том, что кальций играет огромную роль в поддержании конформации, необходимой для связи с фибриногеном.

*Участки связывания фибриногена.* Начальное взаимодействие между фибриногеном и интегрином заключается в связывании С-конца (цепи фибриногена, называемой  $\gamma$ -декапептидом) с  $\alpha$ -субъединицей интегрина в области второго катион-связывающего участка,  $\gamma$ -цепь также может связываться с  $\beta_3$ -субъединицей, в связи с наличием RGD-последовательности. Фибриноген содержит две различные RGD-последовательности в области А $\alpha$ -цепи, однако они не участвуют в начальных этапах связывания фибриногена. Возможно, эти участки задействованы в реакции ретракции сгустка и связывании с другими интегринными, например  $\alpha_V\beta_3$ . Фибриноген, взаимодействуя с  $\alpha_V\beta_3$  клеток эндотелия и  $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$  тромбоцитов, возможно, обеспечивает удержание тромба в области дефекта сосудистой стенки.

*Торможение связывания фибриногена.* Синтетические белки, содержащие RGD-последовательности, способны ингибировать взаимодействие фибриногена с активированным тромбоцитом. Для связывания 50% фибриногена необходимо 10 ммоль/л RGD-пептидов и 200 ммоль/л додекапептида. Были созданы и новые, более эффективные ингибиторы связывания фибриногена. Для этого RGD-последовательности была придана циклическая форма либо добавлена еще одна аминокислота (триптофан). Наиболее перспективным явилось создание химических безбелковых аналогов RGD-последовательности, обладающих теми же качествами, что аспарагин и аргинин. Пептидомиметики обладают большей специфичностью и прочностью связи с интегрином.

Существуют естественные антагонисты рецепторов фибриногена на тромбоцитах, которые были

выделены из яда гадюки, гремучей змеи и пиявки, а также из секрета слюнных желез клеща. Эти низкомолекулярные белки содержат RGD-последовательности и обладают достаточно слабой активностью. Все эти вещества, благодаря своей способности непосредственно связываться с интегринными, были выделены в группу дизинтегринов. Дизинтегрины входят в группу металлопротеиназ и неферментных ингибиторов агрегации тромбоцитов. Дизинтегрины способны в 1–3 раза сильнее связываться с интегринными, чем RGD-содержащие пептиды, но их антигенность не позволяет использовать их в качестве лекарственных средств. Изучение дизинтегринов дало возможность создания нового пептидомиметика Integrilin TM, который представляет собой циклический RGD-пептид, синтезированный из барбурина (barbourin). Препарат прошел клинические испытания у больных с нестабильной стенокардией и в отделениях пластической сосудистой хирургии.

Первыми антагонистами интегрина  $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$  были антитела. Один из них, ReoPro, представляющий собой рекомбинантный Fab-фрагмент, сейчас используется для предупреждения ишемических осложнений после ангиопластики коронарных артерий. Другой антагонист, проходящий клинические испытания, — Tirofiban.

**Активация тромбоцитов растворимыми агонистами**

*Тромбин и тромбиновые рецепторы.* Изучение участков связывания тромбина на тромбоцитах показало, что на поверхности тромбоцита имеется около 50–100 участков с высоким сродством и 1500–2000 участков с умеренным сродством к тромбину. Предполагается наличие различных типов тромбиновых рецепторов.

Один из возможных рецепторов тромбина — это GPIIb. При синдроме Бернара—Сулье в тромбоцитах отсутствует GPIIb, что приводит к уменьшению их взаимодействия с тромбином. Необъяснимым остается отсутствие связи между количеством связывающих участков тромбина и молекул GPIIb (25 тыс.) на поверхности тромбоцита. Долгое время отсутствовала какая-либо информация о структуре рецепторов тромбина и механизмах рецепции. Только совсем недавно была выделена структура одного из них.

*Структура тромбинового рецептора.* Выявленная последовательность нуклеотидов показала, что тромбиновый рецептор — это белок, состоящий из одной цепи; его домен, содержащий N-конец, является внеклеточной частью. Участок после 42-й аминокислоты

этого домена называется связанным лигандом. Он отрицательно заряжен и полностью повторяет участок связывания тромбина у ингибитора тромбина пиявки. Тромбиновый рецептор также содержит семь гидрофобных доменов и G-белок. Цитоплазматический конец удерживает рецептор у внутренней стороны мембраны. Внутриклеточный домен содержит участки-мишени для фосфорилирования протеинкиназой А.

#### *Механизм действия тромбинового рецептора*

**А к т и в а ц и я.** Рецептор служит субстратом для действия тромбина, который расщепляет N-конец, содержащий внеклеточный домен (между Arg41 и Ser42), с выделением участка из первых 40 аминокислот тромбинового рецептора. Удаление этого пептида открывает связанный лиганд, который, взаимодействуя с другим отделом рецептора, активирует его (сам себя). Считается, что тромбин необходим для взаимодействия связанного лиганда с участком связывания. Рядом со связанным лигандом располагается отрицательно заряженный участок рецептора, который способствует взаимодействию рецептора и анион-связывающего фрагмента тромбина. Активированный рецептор существует лишь несколько минут, а затем его чувствительность снижается. Дезактивация рецептора происходит либо в результате его инвагинации внутрь клетки в 75%, либо в результате восстановления структуры на поверхности в 25% случаев. Механизмы, регулирующие дезактивацию, неизвестны, но это вполне может быть фосфорилирование цитоплазматических петель рецептора, как в случае других рецепторов этой группы (родопсин,  $\beta$ -адренергический рецептор).

Проведение сигнала от тромбинового рецептора. Внутриклеточная часть тромбинового рецептора взаимодействует с цитоплазматическим гуаниннуклеотид-связывающим белком (G-белком, состоящим из  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц). После активации G-белка, идущей параллельно с превращением гуанозиндифосфата в гуанозинтрифосфат, выделяется субъединица G $\alpha$ , активирующая фосфолипазу C $\beta$  (PLC $\beta$ ). PLC $\beta$  гидролизует фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат с образованием диацилглицерола и IP3. Эти реакции приводят к активации интегрина  $\alpha_{IIb}\beta_3$  и выделению секрета гранул тромбоцита. Метаболизм арахидоновой кислоты и секретируемый АТФ также влияют на общий ответ, как и другие менее изученные механизмы.

*Активация тромбоцитов и фактор активации тромбоцитов (PAF).* Фактор активации тромбоцитов представляет собой фосфолипид. Помимо участия

в активации тромбоцитов, PAF включается и в воспалительную реакцию в различных тканях. Эти эффекты опосредуются через воздействие на различные мембранные рецепторы. PAF-рецептор относится к семейству рецепторов, содержащих G-белок. Активированный PAF-рецептор через изменения фосфоинозитола и G-белка приводит к увеличению содержания Ca<sup>2+</sup> внутри клетки и к активации протеинкиназы C. В тромбоцитах PAF-рецептор регулирует как аденилатциклазу, так и PLC $\beta$  через белок G $\alpha_{41}$ . Тромбоциты и другие клетки выделяют арахидоновую кислоту в ответ на стимуляцию PAF через PL<sup>A2</sup>. PAF также способствует фосфорилированию тирозина в некоторых белках.

*Активация тромбоцитов и аденозин-5-дифосфат (АДФ).* В то время как коллаген и тромбин способствуют секреции тромбоцита, АДФ является наиболее важным агентом, с помощью которого тромбоцит активирует сам себя. АДФ выделяется из плотных гранул тромбоцитов в ответ на активацию различными агентами. Секретируемая АДФ усиливает активирующее влияние других агентов. АДФ способствует изменению формы, дегрануляции и агрегации тромбоцитов. Сильные активаторы тромбоцитов обычно стимулируют гидролиз фосфоинозитида, увеличение концентрации свободного Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме, формирование TxA2 и активацию протеинкиназы C. АДФ активна только в отношении тромбоцитов, способных к движению: движение и контакт между тромбоцитами необходимы. АДФ незначительно стимулирует гидролиз фосфоинозитида или активацию протеинкиназы C, но значительно способствует формированию TxA2, что позволяет предположить связь рецептора АТФ с PL<sup>A2</sup>, и отсутствие таковой с PLC $\beta$ . АДФ также способен ингибировать ранее стимулированную аденилатциклазу. Ведется спор о том, являются ли эти два противоположных эффекта опосредованными одним или двумя типами рецепторов АДФ. Рецепторы АДФ относятся к семейству пуринорецепторов и также называются P2т-рецепторами. АТФ является агонистом других P2-рецепторов, но относительно P2т-рецепторов-антагонистов, что отличает эти рецепторы от других. Исследования с различными аналогами АДФ показали возможность существования нескольких типов рецепторов АДФ на поверхности тромбоцита.

Возможно также, что один рецептор, соединяясь с различными внутриклеточными агентами, вызывает разные ответы. До сих пор вопросы, касающиеся АДФ-рецепторов, остаются открытыми.

**Активация тромбоцитов и адреналин.** Адреналин усиливает эффекты других агентов, но его собственная агрегирующая способность незначительна. *In vivo* агрегация отмечается при наличии комбинации адреналина с тромбином, в то время как при наличии ингибитора агрегация тромбоцитов блокируется. Адреналиновый рецептор на поверхности тромбоцита представляет собой  $\alpha_2$ -адренорецептор, связанный с G-белком. Действие этого белкового рецептора с  $M_r = 64$  кДа связано с ингибированием аденилатциклазы. Однако это не способствует агрегации тромбоцитов при воздействии на рецептор адреналина, но необходимо для усиления влияния других агентов, способствующих агрегации.

**Активация тромбоцитов коллагеном.** Взаимодействие коллагена с тромбоцитами через рецепторы к коллагену приводит к быстрой активации двух протеинкиназ — Syk и Src. Их активация связана с фосфорилированием тирозиновых остатков. Src содержит специализированные фосфотирозин-связывающие домены SH2 и SH3, а также домен-катализатор. Домены SH2 и SH3 способствуют соединению Src с другими белками. Src широко распространена в тромбоцитах, но ее функция до конца не изучена. Syk содержит два SH2-домена, которые способствуют связыванию с белками, содержащими фосфорилированный тирозин, а также каталитический домен. Результатом стимулирования коллагеном тромбоцитов и активирования тирозинкиназ Syk и Src является фосфорилирование тирозина и активация PLC $\gamma$ 2. Считается, что активация фосфолипазы непосредственно связана с действием Syk, так как ингибирование Syk селективным ингибитором также блокирует и фосфорилирование фосфолипазы. Активация PLC $\gamma$ 2 приводит к высвобождению фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфата и IP3, что, в свою очередь, способствует выделению  $Ca^{2+}$ , а также диацилглицерола, который активирует протеинкиназу C. Воздействие коллагена на клетку может быть опосредовано и другими путями передачи сигнала, еще не изученными.

Стимуляция коллагеном тромбоцитов отличается от стимуляции другими агентами. Во-первых, цАМФ не способна препятствовать коллаген-опосредованной активации тромбоцитов, в то время как она является мощным ингибитором активации тромбоцита, опосредованной тромбином. Эта разница может быть связана с воздействием на различные типы фосфолипазы C, так как коллаген активирует PLC $\gamma$ 2, которая не блокируется цАМФ, а тромбин активирует PLC $\beta$ , которая блокируется цАМФ. Это свидетельствует

о большой роли неизвестной фосфатазы в процессе активации тромбоцитов коллагеном.

**Рецепторы, участвующие в активации тромбоцитов коллагеном.** В активации тромбоцитов коллагеном участвуют по меньшей мере два рецептора. Необходим как интегрин  $\alpha_2\beta_1$ , так и GPIV, так как утрата одного из них делает невозможной агрегацию тромбоцитов в ответ на стимуляцию коллагеном.

Тромбоциты взаимодействуют с фибриллами коллагена. Стабильная связь с коллагеном обеспечивается интегрином  $\alpha_2\beta_1$ . Блокада этого рецептора препятствует связи с коллагеном, также нарушается нормальный процесс передачи сигнала, включая активацию Syk-киназы.

В процессе адгезии тромбоцитов на фибриллах коллагена GPIV играет меньшую роль. Он необходим в дальнейшем при агрегации тромбоцитов. В эксперименте было показано, что взаимодействие GPIV с антителами к нему может запустить процессы активации Syk-киназы и агрегации тромбоцитов. В отличие от GPIV,  $\alpha_2\beta_1$  сам по себе не может запускать агрегацию тромбоцитов.

**Активация тромбоцитов антителами.** Помимо активации нормальными физиологическими агонистами, тромбоциты также могут активироваться иммуноглобулинами (IgG) в патологических условиях. Антитромбоцитарные антитела, аллоантитела и моноклональные антитела связываются с поверхностными гликопротеинами или фосфолипидами тромбоцитов через Fab-часть молекулы IgG. IgG и моноклональные антитела также могут связываться с тромбоцитарными Fc-рецепторами (Fc $\gamma$ RII) через их Fc-часть и активировать тромбоциты. Связывание Fc $\gamma$ RII-рецепторов вызывает активацию тромбоцитов при циркуляции антифосфолипидных антител и представляет собой важное звено в патогенезе тромбофилии и тромбозов при антифосфолипидном синдроме (АФС).

Хотя стимулирующие моноклональные антитела связывают различные протеины посредством своей Fab-части, связывание Fc-части с Fc $\gamma$ RII-рецептором абсолютно необходимо для активации тромбоцитов. Трансдукция сигнала, индуцированная моноклональными антителами, включает образование IP3 и диацилглицерола, повышение содержания внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , активацию протеинкиназы C, что, в свою очередь, ведет к экспозиции на тромбоцитах фибриногеновых рецепторов.

**Fc $\gamma$ RII-рецептор.** Среди множества субтипов Fc-рецепторов тромбоциты экспрессируют только

FcγRII (CD32). FcγRII является одноцепочечным трансмембранным гликопротеином с  $M_r = 40$  кДа. Как уже указывалось, FcγRII играет важную роль в активации тромбоцитов под действием стимулирующих моноклональных и антифосфолипидных антител. В тромбоцитах растворимые иммунные комплексы или перекрестное связывание FcγRII со вторичными антителами индуцируют сильный сигнал, который включает фосфоинозитидный метаболизм, повышение уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и активацию протеинкиназы C. Перекрестное связывание FcγRII также индуцирует тирозин-фосфорилиацию множества протеинов, включая сам FcγRII. FcγRII-рецептор также обнаруживает свойство активировать FcγRII-ассоциированную тирозинкиназу Syk и киназу фокальной адгезии PP125fak. В свою очередь, активация PP125fak, но не Syk, зависит от активации протеинкиназы C.

**Естественные ингибиторные механизмы, препятствующие активации и агрегации тромбоцитов.** Формирование тромбоцитарного тромба в области повреждения сосуда строго локализовано. Тромб в норме никогда не возникает бесконтрольно и не препятствует нормальному току крови. Кроме того, тромбоциты не способны связываться с неповрежденной стенкой сосуда. Существуют механизмы, препятствующие адгезии тромбоцитов на неповрежденном эндотелии и ограничивающие формирование тромбоцитарного тромба. Эти механизмы включают продукцию простагландинов-ингибиторов, NO, тромбоцитарной системы эктопротеинкиназы и др.

Активированный тромбоцит выделяет АДФ и серотонин из плотных гранул. Серотонин играет роль местного вазоконстриктора. Параллельно усиливается метаболизм эйкозаноидов, и тромбоксан усиливает эффект АДФ в привлечении новых тромбоцитов. Очевидно, что контролирующая система должна находиться в области образования и консолидации тромбоцитарной массы и ограничивать этот процесс участком повреждения. Отрицательно заряженные протеогликаны сосудистой стенки отталкивают отрицательно заряженные тромбоциты. Количество тромбоцитов, оказавшихся в области поврежденного участка, время, за которое произошли процессы адгезии и агрегации, зависят от скорости тока крови. Эритроциты располагаются в центре тока крови в сосуде, вследствие этого растет количество тромбоцитов вблизи стенки сосуда. Эритроциты постоянно сталкиваются с тромбоцитами. Эти столкновения обеспечивают биохимическое взаимодействие между ними. Эритроциты отвечают на появление продуктов

секреции тромбоцита выделением проагрегантов, которые повышают реактивность тромбоцита. Низкие дозы аспирина не уменьшают этой эритроцитарной активности *in vivo*.

Циркулирующие тромбоциты не активны до тех пор, пока эндотелий, выстилающий сосуд, биохимически и физически не поврежден. Кроме того, тромбоцит производит вещества, ответственные за целостность сосудистой стенки. Эти вещества препятствуют спонтанному кровотечению из сосуда и оказывают защитное действие. При активации тромбоцитов во время повреждения сосуда интактный эндотелий ограничивает аккумуляцию тромбоцитов в области неповрежденной сосудистой стенки.

Эти эндотелиальные клетки участвуют в процессах тромборегуляции. В случае если тромбоцит расположен вблизи этих клеток, то он не способен отвечать на воздействия агонистов.

**Блокирующие простагландины.** Простагландины E1, E2 (PGE1, PGE2), PGI2 (простаглицлин) блокируют агрегацию тромбоцитов, вызываемую многочисленными факторами, связанными с цАМФ. Простаглицлин и PGE2 синтезируются эндотелием и другими тканями. Указанные простагландины взаимодействуют с особыми G-протеин-связанными рецепторами на поверхности тромбоцита. Это приводит к активации аденилатциклазы, которая вызывает образование цАМФ. Количество синтезируемого цАМФ уравнивается активностью фосфотидиэстераз, которые разрушают цАМФ. Активность фосфодиэстераз ингибируется большим количеством препаратов, в том числе теофилином и дипиридамолом, что приводит к повышению уровня цАМФ внутри клетки. цАМФ активизирует цАМФ-зависимые киназы (также называются А-киназы или протеинкиназы А), которые фосфорилируют особые протеины, которые, по всей вероятности, блокируют реакционную способность тромбоцитов. В настоящий момент не до конца выяснено, каковы функции цАМФ-зависимых киназ, которые блокируют реакционную способность тромбоцитов. Существует несколько возможностей, причем блокада может происходить не в одном месте и несколькими путями. Например, недавно было обнаружено, что повышенный уровень цАМФ блокирует в тромбоцитах рецептор IP3, очевидно, путем фосфорилирования указанного рецептора, что ведет к понижению уровня  $Ca^{2+}$  внутри клетки. повышенный уровень цАМФ также блокирует активность PLCβ и PLA2, хотя механизм этого процесса не достаточно ясен. Кроме этого, фосфорилирование

GPIb3, вызванное PGE1, очевидно, блокирует полимеризацию актина, которая наблюдается в тромбоцитах, стимулированных коллагеном.

**Оксид азота (NO)** синтезируется из L-аргинина клетками эндотелия, тромбоцитами и другими клетками под действием NO-синтетазы. NO вырабатывается в ответ на повреждение эндотелия, и агонисты тромбоцита, например тромбин или АДФ, активно проникают из эндотелия в плазматическую мембрану тромбоцитов. NO одновременно блокирует активацию тромбоцитов и вызывает дезагрегацию тромбоцитарных агрегатов, но, в отличие от PGI2 и PGE1, этот процесс зависит от цАМФ. Так как активность NO-синтетазы увеличивается в процессе активизации тромбоцитов, было выдвинуто предположение, что синтез NO тромбоцитами представляет собой способ ограничения агрегации. Таким образом, NO и простагландин обладают синергичным ингибиторным эффектом на активацию тромбоцитов.

**Интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$ -интернализация.** Интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$  способен выступать в качестве проводящей системы внутрь клетки, как в активированных, так и в неактивированных тромбоцитах ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ -интернализация). Однако в активированном тромбоците интегрин, связываясь с фибриногеном, быстро проводит его внутрь клетки. Это способствует циркуляции активированных тромбоцитов без их агрегации, обеспечивает отсутствие фибриногена на поверхности тромбоцита и переход тромбоцита в форму, не способную к адгезии. Дальнейшая судьба проникшего внутрь тромбоцита фибриногена неизвестна, но некоторые исследования показали его наличие в  $\alpha$ -гранулах. У пациентов, страдающих первым типом тромбастении Гланцмана, при отсутствии интегрин не отмечается фибриногена в  $\alpha$ -гранулах. Процесс поглощения фибриногена активированными тромбоцитами может служить механизмом транспортировки фибриногена к  $\alpha$ -гранулам и, следовательно, антитромботическим механизмом, так как с поверхности тромбоцита удаляется связанный фибриноген.

**Киназа эктопротеина.** Высокоактивная система протеинкиназа—протеинфосфатаза изучена на поверхности неактивированных тромбоцитов. Очевидно, она отрицательно влияет на активацию тромбоцитов. АДФ, которая секретируется плотными гранулами тромбоцита или высвобождается из других циркулирующих в кровотоке клеток, служит в качестве ко-субстрата данного фермента. Система эктопротеина на тромбоцитах фосфорилирует два протеина массой 39 кДа и 42 кДа и является серин-треонин-киназой.

По своим функциям она похожа на протеинкиназу C. Ее активность зависит от концентрации ионов  $Ca^{2+}$ , и фермент быстро фосфорилирует комплексный пептидный субстрат из элементов псевдосубстрата протеинкиназы C. Активность фермента существенно ослабляется активацией тромбоцита, происходящей под влиянием различных агонистов. Лигандная специфичность GPIV (CD36), являющегося локусом связывания тромбоспондина и коллагена, контролируется путем фосфорилирования эктодомена GPIV. Хотя фермент, который, возможно, фосфорилирует GPIV на поверхности тромбоцита, не известен, есть основания предполагать, что это система эктопротеина. Недавно было доказано, что CD36 также фосфорилируется тромбоцитарной АДФ-зависимой системой эктопротеина. Таким образом, экстрацеллюлярное фосфорилирование может контролировать ответную реакцию тромбоцита на различные агонисты.

**Реакция высвобождения.** Активированные тромбоциты синтезируют и выделяют вещества, которые затем взаимодействуют с другими тромбоцитами и стенкой сосуда. Выделяемые вещества могут находиться в гранулах различных типов в тромбоцитах либо синтезироваться *de novo* из тромбоцитарных фосфолипидов.

Плотные гранулы содержат АДФ, АДФ и кальций и выделяют свое содержимое достаточно стремительно. Наиболее важным компонентом плотных гранул является АДФ. АДФ сам по себе является ингибитором реактивности тромбоцита. Серотонин (5-гидрокситриптамин) является важным вазоконстриктором и синергистом АДФ в активации тромбоцита, но сам серотонин выступает как агонист тромбоцитов только у птиц и рептилий. Секреция кальция из плотных гранул является результатом одного или нескольких  $Ca^{2+}$ -зависимых процессов, происходящих в микро-среде тромба.

Лизосомы, морфологически идентифицированные в тромбоците, функционально отличаются от классических лизосом. Лизосомальная активность определяется в гомогенатах тромбоцитов, но среди выделяемых стимулированными тромбоцитами веществ активность ферментов гидролиза слишком низкая. Тромбоциты не являются истинными фагоцитами и не могут образовывать фагоцитарных вакуолей. Это отличает лизосомальную активность тромбоцитов от таковой у нейтрофилов и моноцитов. В лизосомах тромбоцитов содержится эндогликозидаза. Этот фермент разделяет GAG на поверхности эндотелиальных клеток на фрагменты, не обладающие способностью

к пролиферации. Фактор XIII, цитоплазматический фермент тромбоцитов, ответственен за образование ковалентной связи между нитями фибрина и стабилизацию тромба во время вторичного гемостаза. Он также связывает фибронектин и  $\alpha_2$ -AP с фибрином.

Альфа-гранулы тромбоцита содержат вещества, которые являются факторами роста, свертывания и белками адгезии: PF4,  $\beta$ -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста тромбоцитов, фибриноген, фибронектин, витронектин, тромбоспондин, vWF и др. В  $\alpha$ -гранулах находятся также и факторы коагуляции. Сюда входят фактор V, высокомолекулярный кининоген, фактор XI, PAI-1. Для выделения содержимого из  $\alpha$ -гранул достаточно более низких концентраций агонистов, чем для плотных гранул.

Тромбоцитарный фактор роста способствует пролиферации гладкомышечных клеток, что играет последнюю роль при атеросклерозе. PDGF имеет три изоформы и рецептор на поверхности гладкомышечных клеток и фибробластов. Следует отметить, что эти рецепторы схожи с трансмембранной тирозинкиназой.

Передача сигнала от PDGF-рецептора происходит так же, как и от других тирозинкиназных рецепторов, таких как рецепторы эпидермального фактора роста и инсулина. Пептид III, активирующий соединительную ткань (connective tissue-activating peptide III), — это еще один фактор роста из  $\alpha$ -гранул. Он, возможно, является предшественником  $\beta$ -тромбоглобулина и близок к PF4, а также вызывает пролиферацию фибробластов. Трансформирующий фактор роста  $\beta$  — это продукт  $\alpha$ -гранул, вызывающий образование компонентов матрикса и их рецепторов.

Тромбоспондин представляет собой гликопротеин, выделяемый  $\alpha$ -гранулами, с Mr = 450 кДа. Способность его связываться с поверхностью клеток предполагает наличие рецепторов к тромбоспондину. Тромбоспондин находится не только в  $\alpha$ -гранулах, но также синтезируется, выделяется и связывается во внеклеточном матриксе. Эндотелиальные и гладкомышечные клетки также могут синтезировать тромбоспондин. Тромбоспондин способен взаимодействовать с фибриногеном, фибронектином, коллагеном, ламинином и vWF.

Тромбоцитарный фактор роста эндотелия (platelet-derived endothelial cell growth factor) является компонентом цитоплазмы тромбоцитов. Его значение в стимуляции роста клеток эндотелия важно, так как у них нет рецепторов к PDGF. Появляется он на поздних стадиях формирования тромба.

В процессе созревания мегакариоцит извлекает белки из плазмы крови и накапливает их в своих  $\alpha$ -гранулах (альбумин и IgG). В мегакариоцитах синтезируется и фактор V.

Альфа-гранулы содержат PAI-1, что препятствует излишней активации фибринолиза и преждевременному распаду тромба. В  $\alpha$ -гранулах находятся такие адгезивные белки, как фибриноген, фибронектин, vWF и витронектин.

Альфа-гранулы неактивированных тромбоцитов содержат трансмембранный гликопротеин с Mr = 140 кДа, который появляется на поверхности тромбоцита только после активации. Этот гликопротеин носит название P-селектина (CD62). Он также присутствует в клетках эндотелия, где накапливается в гранулах, называемых тельцами Weibel—Palade. Антигена, синтезируемые к поверхности активированных тромбоцитов, не взаимодействуют с неактивированными тромбоцитами. Это связано с транслокацией P-селектина, который появляется на поверхности только после активации тромбоцита. Функция P-селектина до конца не ясна. Возможно, он участвует во взаимодействии тромбоцита с нейтрофилом и лимфоцитом. Существуют еще два вида селектинов: L-селектины, выявленные в лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах, которые появляются на их поверхности после активации, и E-селектины (эндотелиально-лейкоцитарные адгезивные молекулы).

Система плотных трубочек (dense tubular system) в тромбоцитах играет роль депо кальция. В тромбоцитах есть и небольшие митохондрии с плохо развитыми кристами.

Реакция высвобождения следует за активацией тромбоцитов. Она связана с продукцией TxA<sub>2</sub>. Выраженность секреции гранул зависит от силы действующего агента. Для слабых агонистов (АДФ и эпинефрин) необходимы активация циклооксигеназы и фаза начинающейся агрегации с низкой концентрацией Ca для начала реакции высвобождения. Агонисты со средней степенью активности (PAF) вызывают реакцию высвобождения без запуска каскада арахидиновой кислоты и в отсутствие агрегации. Несмотря на это блокада циклооксигеназы и АДФ не снижает выраженности реакции высвобождения и агрегации.

Реакция высвобождения является селективной. Адениновые нуклеотиды метаболического пула не выделяются при этом, в то время как происходит выделение АДФ, АТФ и 5НТ из пула хранения в плотных гранулах. Наиболее эффективными агонистами, индуцирующими реакцию высвобождения, являются

тромбин и коллаген, так как они активируют все три механизма секреции: секрецию из  $\alpha$ -гранул, плотных гранул и лизосом. АДФ, адреналин и ТхА2 активируют только выделение содержимого из  $\alpha$ -гранул и плотных гранул.

Пути экзоцитоза в тромбоците подробно изучены. Вначале происходит миграция гранул к местам расположения инвагинаций мембраны. Затем мембрана гранул встраивается в мембрану инвагинированного участка. Продукты секреции попадают во внеклеточную среду через открытую систему канальцев или связанную с поверхностью канальцевую систему.

**Адениновые нуклеотиды.** В тромбоците существуют два различных пула адениновых нуклеотидов. Один локализован в цитозоле и носит название «метаболического», другой находится в плотных гранулах и называется «пул хранения». Эти два пула не взаимодействуют между собой биохимически. В метаболическом пуле нуклеотиды не могут синтезироваться *de novo*. Около 40% АТФ и 50% АДФ находятся в пуле хранения. После инкубации тромбоцита с аденином, аденозином и гипоксантином, они захватываются клеткой и метаболизируются до АДФ и АТФ. Гипоксантин находится в плазме в огромных количествах и *in vivo* он является предшественником тромбоцитарных АДФ и АТФ. Во время активации тромбоцита содержимое из пула хранения выходит из плотных гранул.

**Участие тромбоцитов в формировании тромба.** Формирование тромба является нормальным, физиологически важным итогом первичного гемостаза. Тромбоциты необходимы для формирования тромба. Они связываются со стенкой сосуда, секретируют факторы, активирующие тромбоциты, подвергаются агрегации с образованием тромбоцитарного тромба.

Как уже указывалось, фибрин образуется при разрушении растворимого фибриногена тромбином, с выделением фибринопептидов А и В. Эти пептиды освобождаются от N-концов А $\alpha$ -цепи и В $\beta$ -цепи. Фибринопептид В образуется в меньших количествах, чем фибринопептид А. Фибрин спонтанно полимеризуется до состояния нерастворимого геля или фибринового тромба. Тромбоциты связываются с растворимым фибриногеном и нерастворимым тромбином с помощью интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$ .

Тромбоциты усиливают формирование фибрина, образуя каталитическую поверхность для прокоагулянтных белков, которые превращают протромбин в тромбин. Тромбоциты становятся катализаторами благодаря анионам фосфолипидов, особенно фосфатидилсерину на своей поверхности, которые появля-

ются после активации. Одним из наиболее важных агентов, способствующих их появлению, является коллаген. Как появляются отрицательно заряженные фосфолипиды, до сих пор не известно, но это, возможно, связано с блокадой аминофосфолипидтранслоказы, которая в норме препятствует появлению подобных фосфолипидов на мембране тромбоцита. После выполнения своей миссии фосфатидилсерин возвращается в свое прежнее местонахождение на внутренней поверхности мембраны с помощью транслоказы. Этот процесс является АТФ-зависимым.

В результате появления фосфатидилсерина на поверхности тромбоцита формируется прокоагулянтный комплекс, повышается активация FX. Протромбиназный комплекс состоит из факторов Ха и Va на поверхности тромбоцита. Он способствует превращению протромбина в тромбин, который, в свою очередь, переводит фибриноген в фибрин. Протромбин и факторы IX и X связываются с тромбоцитом с помощью кальциевых «мостиков» между  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислотой или Gla-остатками этих факторов и отрицательно заряженными фосфолипидами.

Прокоагулянтный ферментный комплекс может образовываться и на поверхности тромбоцитарных микрочастиц, отделившихся от мембраны тромбоцита во время его активации. Эти частицы содержат тромбоцитарные трансмембранные гликопротеины, такие как  $\alpha_{IIb}\beta_3$  и белки мембранного скелета, а также фосфатидилсерин. Фосфатидилсерин присутствует на поверхности постоянно, так как из-за отсутствия АТФ его транслокация в микрочастицах невозможна. Участие микрочастиц тромбоцита в активации тромбина является спорным вопросом.

**Ретракция сгустка.** Для ретракции сгустка необходим нормальный цитоскелет тромбоцита, который представляет собой сократительный аппарат. В сокращение вовлечены структуры цитоскелета, сходные с таковыми в гладкомышечных клетках. Интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$  является связующим звеном между тромбоцитом и фибрином. В случае блокирования интегрин антителами ретракция невозможна. Интересно, что связывание интегрин с фибрином во время ретракции сгустка отличается от их взаимодействия во время агрегации. Эта разница не связана с потерей фибриногеном фибринопептидов А и В, так как фибрин содержит те же два известных интегрин-связывающих белка, что и фибриноген. В случае удаления одного из участков  $\gamma$ -цепи фибриногена (а именно FGDV) агрегация тромбоцитов нарушается, в то время как ретракция сгустка остается в норме. Это дает воз-



возможность предположить, что агрегация тромбоцитов опосредована связью интегрина с  $\gamma$ -цепью, а ретракция сгустка зависит от взаимодействия интегрина с RGD-последовательностью  $\alpha$ -цепи фибриногена.

Фибринолиз тромба происходит в результате действия плазмина. Он запускается тканевым активатором плазминогена. Тромбы, богатые тромбоцитами, более устойчивы к фибринолизу, во многом благодаря выделяемому из тромбоцитов PAI-1. Более того, плотные сети фибрина, связанные с тромбоцитами, более устойчивы к фибринолизу, чем те, которые не связаны с поверхностью тромбоцитов. Это связано с тем, что фибрин, не связанный с интегрином, более доступен лизису.

**Участие тромбоцитов в процессах коагуляции.** Удаление тромбоцитов из крови приводит к удлинению времени свертывания. Введение же их способствует образованию тромба в течение 5–6 с. В прошлом термин «тромбоцитарный фактор III» использовался для обозначения прокоагулянтной активности тромбоцита.

В процессе активации поверхность тромбоцита преобразовывается так, что становится возможным катализ превращения протромбина в тромбин благодаря экспрессии на поверхности тромбоцита высокоспецифичных рецепторов к активированному фактору V. Фактор V либо выделяется из  $\alpha$ -гранул, либо извлекается из плазмы. В присутствии ионов кальция связанный активированный фактор V становится рецептором для активированного фактора X (Xa). Активированный фактор V может связываться как с активированными, так и с неактивированными тромбоцитами. По этой причине невозможно создание метаболически неактивных тромбоцитов. Отмытые тромбоциты также обладают прокоагулянтной активностью. Характерно, что переливания тромбоцитов улучшают состояние пациентов с дефицитом фактора V, так как вводимые тромбоциты имеют на своей поверхности связанный фактор V. Тромбоциты также участвуют в активации фактора X, предоставляя фосфолипиды своей поверхности для фактора IX в присутствии фактора VIII и кальция (теназная система).

На ранних стадиях коагуляции АДФ-активированные тромбоциты способствуют активации фактора XII (фактора Хагемана). Подобным образом происходит активация фактора XI коллаген-стимулированными тромбоцитами.

На поздних стадиях коагуляции связанные с тромбоцитами факторы Xa и XIa защищены от инактивации естественными ингибиторами из плазмы. После обра-

зования тромбоцитарного тромба, он закупоривает повреждение в сосуде и переходит в стадию консолидации, опосредованную тромбином. На поверхности тромбоцита и в плазме находятся тромборегуляторы, которые препятствуют активации факторов коагуляции. Они же ингибируют активацию тромбина, таким образом действие его ограничивается участком повреждения. Антитромбин III инактивирует сывороточные протеиназы, такие как тромбин, связываясь с белком и формируя стабильный комплекс с большой молекулярной массой. Гепарин потенцирует действие антитромбина III. Подобным эффектом обладают HC II, ингибитор тромбина,  $\alpha_2$ -m,  $\alpha_2$ -AP и  $\alpha_2$ -антитрипсин.

Существует также блокирующая система, которая препятствует функционированию факторов V и VIII, — система протеина С. После образования тромбина, он связывается с рецептором на поверхности эндотелиальной клетки тромбомодулином. Комплекс ТМ—тромбин активирует витамин К-зависимую сывороточную протеиназу протеин С. Активированный протеин С в присутствии его кофактора, протеина S, инактивирует факторы Va и VIIIa на поверхности тромбоцита. Активированный протеин С также способствует фибринолизу.

## 2.9. Физиологические изменения в системе гемостаза во время беременности

Сегодня уже хорошо известно, что беременность сопровождается активацией системы гемостаза и так называемой физиологической гиперкоагуляцией. Тем не менее, и риски венозного тромбоэмболизма у беременных повышаются в 4–6 раз (а по некоторым данным, к концу беременности — в 10 раз), а потому беременность — потенциально протромботическое состояние (табл. 2.5). Помимо изменений со стороны системы гемостаза, значительную роль играют и другие факторы триады Вирхова в патогенезе венозных тромбозов в акушерстве, так же как снижение венозного тонуса под действием гестагенов (с I триместра), компрессия вен (нижней полой вены, подвздошных, тазовых), возможные оперативные роды, иммобилизация (при токолизе и пр.).

Поэтому беременность — своеобразный «стресс-тест» или «экзамен» на наличие скрытой склонности к тромбообразованию или тромбофилии. Вкупе с гиперкоагуляцией низкое давление и замедленный кровоток, которые характерны для плацентарного кровотока, также предрасполагают к тромбозам в этой системе.



Таблица 2.5

## Изменения параметров системы гемостаза во время беременности

Показатель	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Нормальное значение у небеременных
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$275 \pm 64$	$256 \pm 49$	$244 \pm 52$	150–400
Фибриноген, г/л	$3,7 \pm 0,6$	$4,4 \pm 1,2$	$5,4 \pm 0,8$	2,1–4,2
Протромбиновый комплекс, %	$120 \pm 27$	$140 \pm 27$	$130 \pm 27$	70–130
Антитромбин, ЕД/мл	$1,02 \pm 0,1$	$1,07 \pm 0,14$	$1,07 \pm 0,11$	0,85–1,25
Протеины С, ЕД/мл	$0,92 \pm 0,13$	$1,06 \pm 0,17$	$94 \pm 0,2$	0,68–1,25
Протеин S общ., ЕД/мл	$0,83 \pm 0,11$	$0,73 \pm 0,11$	$0,77 \pm 0,10$	0,70–1,70
Протеин S своб., ЕД/мл	$0,26 \pm 0,07$	$0,17 \pm 0,04$	$0,14 \pm 0,04$	0,20–0,50
Тромбин–антитромбин комплекс, мкг/л	$3,1 \pm 1,4$	$5,9 \pm 2,6$	$7,1 \pm 2,4$	< 2,7
Растворимый фибрин, нмоль/л	$9,2 \pm 8,6$	$11,8 \pm 7,7$	$13,4 \pm 5,2$	< 15
Протеин S, %	—	$34,4 \pm 11,8$	$27,5 \pm 8,4$	—
Протеин Z, мкг/мл	$2,01 \pm 0,76$	$1,47 \pm 0,45$	$1,55 \pm 0,48$	—
D-Димер, мкг/л	$91 \pm 24$	$128 \pm 49$	$198 \pm 59$	< 80
РАI-1, ЕД/мл	$7,4 \pm 4,9$	$14,9 \pm 5,2$	$37,8 \pm 19,4$	< 15
РАI-2, мкг/л	$31 \pm 14$	$84 \pm 16$	$160 \pm 31$	< 5

По данным К.А. Bremme (Haemostatic changes in pregnancy // Best Pract. Res. Clin. Haematol. — 2003. — V. 16. — P. 153–168). Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications // J. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 3. — P. 497–501.

Соответственно возникает вопрос: почему тромбоз не происходит у всех беременных?

Здесь надо отметить, что в условиях физиологической нормы у беременных существуют и компенсаторные механизмы, которые должны уравнивать естественное повышение уровня факторов свертывания крови. Физиологическая гиперкоагуляция у беременных — приспособительный механизм, необходимый для предотвращения кровотечения в родах.

Если кратко охарактеризовать изменения в плазменном звене системы гемостаза, то основная тенденция — повышение уровня факторов свертывания крови II, VII, VIII, X и фактора фон Виллебранда vWF на 20–200%, а также, соответственно, и уровня фибриногена, который может превышать нормативные значения у небеременных в 2 раза. Факторы V и IX не повышаются, а если повышаются, то незначительно. Фактор XI снижается, по некоторым данным, почти на 30%. Фактор XIII (фибрин-стабилизирующий) имеет тенденцию к снижению в поздние сроки беременности после первоначального повышения уровня в I триместре (табл. 2.6). Прокоагулянтный эффект усиливают и микрочастицы, которые выбрасываются в кровь и являются производными (дериватами) материнских тромбоцитов и эндотелиальных клеток, а также клеток трофобласта. Маркеры активации коагуляции, так же как комплексы тромбин–антитромбин (ТАТ), фрагмен-

ты протромбина F1+2, D-димер, также повышаются. В то же время уровень ряда естественных антикоагулянтов и их активность снижаются. В частности, имеет место значительное снижение уровня протеина S, формирование резистентности к активированному протеину С в конце беременности (состояние, характерное для небеременных с мутацией FV Leiden). Подавление фибринолиза обусловлено не только повышением уровня РАI-1, продуцируемого эндотелием материнских сосудов, но и РАI-2, продуцируемого плацентой.

Важной особенностью физиологических изменений во время беременности является тот факт, что уровень растворимого тканевого фактора (TF) остается неизменным (постоянным) в течение всей беременности; более того, активность и экспрессия моноцитарного TF снижается (по сравнению с небеременными). По-видимому, это один из важнейших механизмов, противостоящих, или уравнивающих, гиперкоагуляции у беременных. В то же время локальный гемостаз во время беременности в области плацентарного ложа и трофобласта может существенно отличаться от состояния гемостаза в материнских сосудах (системном кровотоке). В частности, локальный гемостаз в области трофобласта характеризуется повышенной экспрессией TF и низкой экспрессией ингибитора пути тканевого фактора или, иначе, ингибитора внешнего пути свертывания крови (TFPI).

Таблица 2.6

## Изменения факторов свертывания и антикоагулянтов во время беременности

Системные изменения	Повышение	Полижение	Без изменений
Прокоагулянтные факторы	I, V, VII, VIII, IX, X	XIII, XI	V, IX
Антикоагулянты	Растворимый ТМ	PS	PC, AT III
Белки адгезии	vWF	—	—
Фибринолитические протеины	PAI-1, PAI-2	t-PA	—
Тканевый фактор (TF)	—	Моноцитарный TF	Растворимый TF
Микрочастицы	MP	—	—
Местные плацентарные изменения	TF	TFPI	—

Примерно через 6–8 недель после родов система гемостаза возвращается к уровню, характерному для небеременных.

В последние годы все более активно изучаются изменения естественных антикоагулянтов и молекулярных маркеров активации гемостаза во время беременности. В первую очередь речь идет о протеине S и системе протеина C, протеина Z.

Будучи витамин К-зависимым гликопротеином, протеин S осуществляет свою антикоагулянтную активность несколькими путями. Во-первых, протеин S является кофактором протеина C: в его присутствии активированный протеин C инактивирует факторы свертывания Va и VIIIa, снижая тем самым генерацию тромбина.

Во-вторых, через кофакторную активность протеин S способствует активации протеина C-зависимого фибринолиза.

В-третьих, протеин S, независимо от кофакторной активности, напрямую осуществляет антикоагулянтный эффект, предотвращая связывание с фосфолипидами факторов свертывания — Va, Xa, VIIIa, тем самым снижая активацию этих факторов.

Во время беременности, как уже указывалось выше, снижается как уровень свободного протеина S, так и его активность. Именно потому во время беременности нельзя судить о наличии врожденного дефицита протеина S. Тем не менее, согласно некоторым данным, уровень протеина S значительно ниже во II и III триместре у женщин с осложненным течением беременности и худшими перинатальными исходами по сравнению с женщинами с нормальным течением беременности и перинатальными исходами (во II триместре —  $34,4 \pm 11,8\%$  вместо  $38,9 \pm 10,3\%$ , в III триместре —  $27,5 \pm 8,4\%$  вместо  $31,2 \pm 7,4\%$  соответственно).

Другим активно изучаемым антикоагулянтом во время беременности является протеин Z (также витамин К-зависимый протеин) — кофактор протеина Z-зависимого ингибитора протеазы (ZPI), фактора Xa. Наряду с ингибиторами внешнего пути свертывания крови (TFPI), он регулирует активность фактора Xa, т.е. участвует в торможении ключевого компонента коагуляционного каскада — формирования протромбиназного комплекса и, соответственно, образования тромбина.

Согласно последним данным, дефицит протеина Z (PZ) усиливает протромботический фенотип пациентов с мутацией FV Leiden и ассоциирован с различными неблагоприятными исходами беременности (в том числе и плаценти-ассоциированными сосудистыми осложнениями) — ранними и поздними выкидышами, АГП, ПОНРП, преэклампсией, СЗРП.

Метаанализ 28 исследований типа случай–контроль, включающих 4218 пациентов с тромботическими проявлениями и 4778 пациентов контрольной группы, показал, что низкий уровень протеина Z ассоциируется с повышенным риском тромбозов (OR 2,90, 95% CI {2,05–4,12,  $p < 0,00001$ }). Обнаружена достоверная связь, между низким уровнем протеина Z и артериальными сосудистыми осложнениями (OR 2,67, 95% CI 1,60–4,48;  $p = 0,0002$ ), осложнениями беременности (OR 4,17, 95% CI 2,31–7,52;  $p > 0,00001$ ), венозным тромбозом эмболизмом (OR 2,18, 95% CI 1,19–4,00;  $p = 0,01$ ).

Маркеры активации системы гемостаза часто повышены во время беременности, что связано с повышением активности тромбина. Как следствие, отмечается повышение уровня растворимого фибрина (9,2–13,4 ммоль/л), комплексов тромбин–антитромбин (3,1–7,1 мкг/л), фибринолиза и, соответственно, продукта распада фибрина D-димера (91–198 мкг/л).

### 3.1. Понятие о патогенезе тромбофилии

Огромный прогресс в понимании причин и патогенетических механизмов возникновения тромботических осложнений был сделан благодаря открытию и изучению тромбофилий. Под **тромбофилией** понимают наследственные или приобретенные аномалии в системе гемостаза, предрасполагающие к развитию тромбозов.

На протяжении существования научного акушерства патология гемостаза и, как ее следствие, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови всегда рассматривались как вторичные по отношению к основным патологическим синдромам: гестозам, септическому шоку, ПОНРП. Парадоксально, но при том, что большинство открытий в гемостазиологии связаны с акушерством (ДВС-синдром, септический шок как аналог феномена Санарелли—Шварцмана, антифосфолипидный синдром), долгое время в акушерстве они игнорировались и внедрялись с большим опозданием по сравнению с другими клиническими дисциплинами.

Со времени открытия Egeberg дефицита антитромбина III взгляды на патогенез тромбозов и тромбозэмболических осложнений претерпели значительные изменения. Описание в конце XX в. (1987) АФС и целого ряда ранее неизвестных, но наиболее распространенных форм генетических дефектов системы гемостаза, предрасполагающих к разнообразным тромботическим осложнениям: мутация FV Leiden, мутация протромбина G20210A, мутация

метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T), полиморфизм гена активатора плазминогена-1 (PAI-1 «4G/5G»), полиморфизм тромбоцитарных рецепторов (1993–2000), как основных причин приобретенной и генетической тромбофилий, позволило с принципиально новых позиций оценить патогенез различных осложнений как в общеклинической, так и в акушерско-гинекологической практике. Исследования, посвященные роли тромбофилий, в частности АФС, мутации фактора V Leiden, протромбина G20210A и MTHFR C677T, которые проводились нами с начала 90-х годов, показали их крайне высокую частоту не только у пациенток с различными тромбозэмболическими, но и с типично акушерскими осложнениями (привычные выкидыши, тяжелые гестозы, ПОНРП, синдром задержки внутриутробного роста плода, антенатальная гибель плода и др.).

Так, до 1994 г. считалось, что тромбофилии относятся к причине тромботических осложнений у 10% пациентов с тромбозами. На тот момент было известно лишь о таких генетически обусловленных аномалиях гемостаза, как дефицит PC и PS и AT III. Однако взгляд на роль тромбофилий в патогенезе тромботических осложнений существенно изменился после открытия мутации FV Leiden, протромбина и АФС. В настоящее время установлено, что генетические аномалии гемостаза ответственны за развитие тромбозов в 80–90% случаев. Так, мутация FV Leiden выявляется у 20% пациентов с тромботическими осложнениями, другие дефекты антикоагулянтной

системы (дефицит АТ III, PS, PC) — в 20% наблюдений, синдром липких тромбоцитов — в 14% случаев, а АФС — в 25% [Kitchens K.S. et al., 2002].

На настоящее время накоплены значительные клинические данные и проведен анализ результатов многоцентровых исследований, позволяющий выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности. Если ранее роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности рассматривалась только с точки зрения процессов микротромбирования сосудов плацентарного ложа, то в настоящее время взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии значительно расширились. Это связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта.

По обобщенным данным мировой литературы, среди причин привычного невынашивания выявляют хромосомные аномалии (около 7%), анатомические (около 10%) и гормональные (около 15%) причины. Примерно 6% привычных невынашиваний составляют невынашивание неясного генеза и около 55–62% обусловлены дефектами коагуляционных протеинов

или тромбоцитов [Kitchens K.S. et al., 2002; Bick R.L. et al., 2002].

Огромное значения для понимания патогенеза тромботических осложнений имело изучение механизмов воспаления и их тесной взаимосвязи с процессами коагуляции. Это позволило установить еще один механизм влияния тромбофилий на тромбообразование. Так, стало известно, что компоненты системы гемостаза участвуют не только в регуляции свертывания крови, но и представляют собой медиаторы воспаления. Естественно, генетически обусловленные и приобретенные нарушения гемостаза не могут не отразиться на регуляции процессов воспаления.

Сегодня значение тромбофилии матери в патогенезе осложнений беременности является общепризнанным. При тромбофилиях создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови.

Если ранее обсуждалась лишь роль материнской тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений,



Схема 3.1. Тромбофилия как ключевое звено в патогенезе осложнений в акушерстве и гинекологии

то на сегодняшний день появились данные о роли плодовой тромбофилии в генезе репродуктивных потерь.

Таким образом, с современных позиций тромбофилия представляется интегральным этиопато-

генетическим фактором широкого спектра осложнений в общеклинической практике: в акушерстве, гинекологии, обуславливая осложнения гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии, бесплодие и неудачи ЭКО, ранние

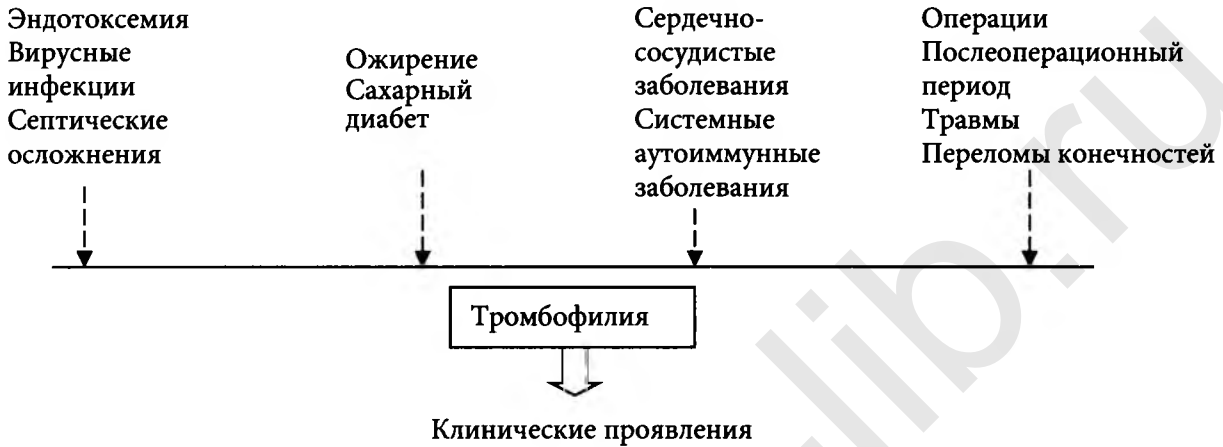


Схема 3.2. Дополнительные факторы, потенцирующие клинические эффекты тромбофилии у беременных

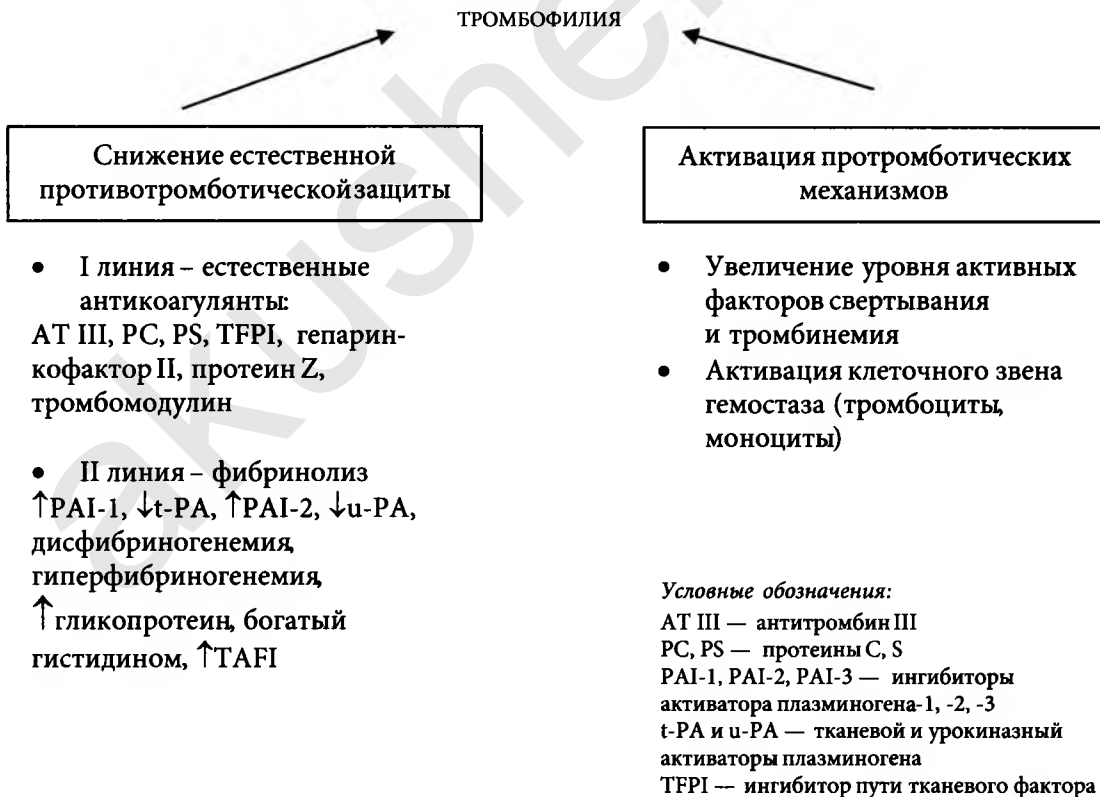


Схема 3.3. Основные механизмы развития тромбофилии



ным «экзаменом» на наличие скрытой приобретенной (АФС) или генетической тромбофилии, поскольку она сама сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации ранее бессимптомной тромбофилии не только в форме тромбозов и тромбофилий, но и типично акушерских осложнений. Наличие же дополнительных факторов риска может потенцировать эффекты тромбофилии у беременных; к таковым относятся сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и др. (схема 3.2).

Возвращаясь к роли различных форм тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений и, в частности, привычного невынашивания, наиболее важным представляется многофакторный генез и полиморфизм генетических форм тромбофилии. Суть заключается в том, что тромбофилия как конечный результат может быть следствием следующих причин: 1) дефектов различных компонентов системы гемостаза; 2) различных дефектов (различных точечных мутаций) одного и того же



Схема 3.5. Основные формы тромбофилии

компонента; 3) варьировать по степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготной формы мутации; 4) сочетаться с другими генетическими или приобретенными дефектами и/или факторами риска.

В целом же тромбофилия является результатом снижения естественной противотромботической защиты, активации протромботических механизмов или сочетания этих факторов (схемы 3.3, 3.4).

Какими бы ни были инициальные причины тромбофилии, результат во многом зависит от синергизма эффектов на систему гемостаза (схема 3.5).

### 3.2. Генетические тромбофилии, ответственные за нарушения в антикоагулянтном звене гемостаза

#### 3.2.1. Резистентность к активированному протенину С и мутация фактора V Leiden

Резистентность к APC и мутация фактора V Leiden в настоящее время считаются наиболее частой генетически обусловленной причиной тромбофилии. В европейской популяции мутация FV Leiden выявляется у 2–7% в общей популяции и у 50% пациентов с тромбозами. У гетерозиготных носителей риск тромбозов возрастает по сравнению с общей популяции в 3–8 раз, а у гомозигот — в 50–80 раз [Bick R.L., 2002]. Гомозиготная форма мутации FV Leiden в общей популяции встречается с частотой 1 на 1 тыс. человек [Goodnight S.H. et al., 2001].

Впервые FVa был выделен из бычьей крови в 1979 г. Eston. Вскоре В. Dahlback (1980) открыл человеческий фактор V и показал, что его активация происходит под действием тромбина. Важность FV для жизнедеятельности он определил в опытах на мышах: мыши, гомозиготные по FV, умирали в эмбриональном периоде (предположительно вследствие ано-

малий формирования желточного мешка) или сразу после рождения в связи с массивными геморрагиями [Cui J. et al., 1996]. В плазме в свободном состоянии 80% циркулирует FV, тогда как 20% содержится в α-гранулах тромбоцитов в комплексе с белком мультимеринном. При активации тромбоцитов происходят дегрануляция α-гранул и экспрессия FV на тромбоцитарной мембране. Циркулирующий фактор V активируется путем отщепления специфических пептидных последовательностей как в легкой, так и в тяжелой цепи. Активированный FVa выполняет роль кофактора для FXa, увеличивая в 1 тыс. раз его способность к активации протромбина.

Впервые резистентность к APC как причина наследственной тромбофилии была описана в трех разных семьях В. Dahlback и соавт. в 1993 г. В условиях резистентности к APC добавление APC к плазме не вызывало ожидаемого удлинения времени свертывания. В первой семье, где была обнаружена резистентность к APC, у 14 из 19 членов семьи (4 из них имели эпизоды венозных тромбозов в анамнезе) отмечался «недостаточный» антикоагулянтный ответ на введение в плазму APC. В других семьях также были получены аналогичные результаты. На основе дальнейших наблюдений была выдвинута гипотеза, что дефект наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью.

В. Dahlback связал феномен резистентности к APC с дефектом одного из кофакторов APC. В процессе выявления этого кофактора были исключены такие возможные причины, как наличие аутоантител к PC, протеазного ингибитора PC быстрого действия, дефицит PS и мутация гена, кодирующего фактор VIII и фактор фон Виллебранда. Добавление нормальной плазмы к плазме пациентов с резистентностью к APC корригировало недостаточный антикоагулянтный ответ. В. Dahlback и В. Hildebrand (1994) обнаружили, что искомым кофактором APC, ответственным за феномен резистентности к APC, является фак-

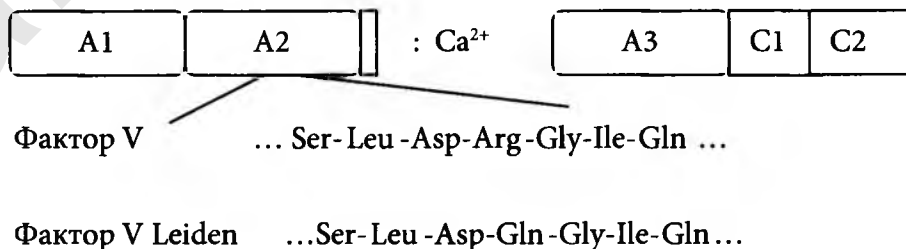


Схема 3.6. Мутация фактора V Leiden.

В домене A2 фактора V в положении 506 при мутации FV Leiden происходит замена аминокислоты аргинин (Arg) на глутамин (Gln)



тор V. Поскольку уровень фактора V у пациентов с резистентностью к APC был нормальным, была выдвинута гипотеза о наличии у фактора V, помимо прокоагулянтной активности, специфической антикоагулянтной функции, которая нарушалась при данном генетическом дефекте.

R.M. Bertina и соавт. (1994) провели серию экспериментов с целью идентификации дефекта, ответственного за развитие резистентности к APC. Они обнаружили, что к причине специфического дефекта фактора V относится дефект гена, кодирующего фактор V. Одновременно связь между внутрисигновым полиморфизмом гена, кодирующего фактор V, и резистентностью к APC выявили B. Dahlback (1994) и B. Zoller. Исследователь R. Bertina (1999) независимо от B. Dahlback открыл и дефект гена, кодирующего фактор V: была описана точечная мутация — замена G→A в позиции 1691 гена FV, что приводит к замене аргинина на глутамин в позиции 506 фактора V (схема 3.6). Обнаруженная точечная мутация была названа мутацией фактора V Leiden (FV:Q506; FVR506Q:R; R и Q — однобуквенные коды для Arg и Gln соответственно).

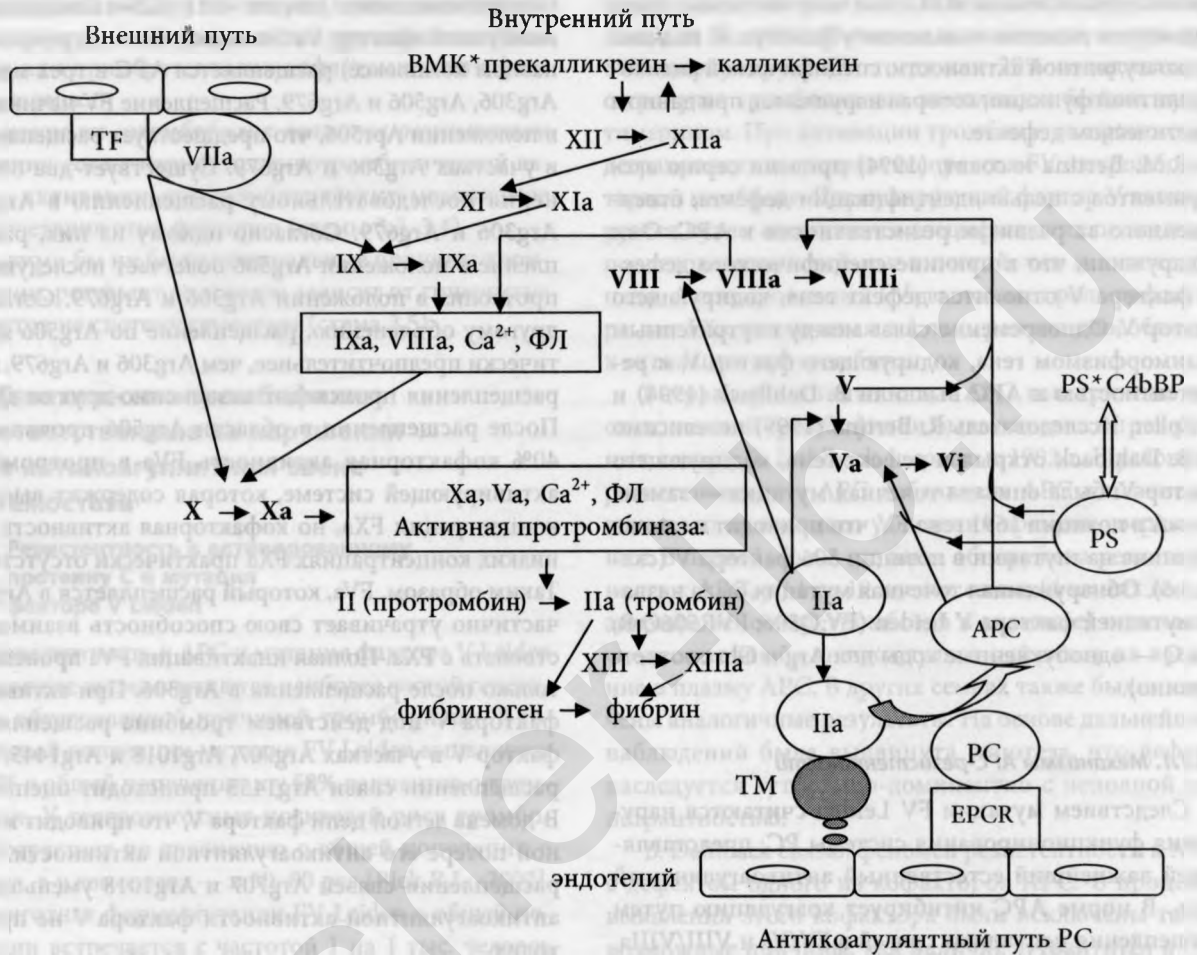
### 3.2.1.1. Механизмы APC-резистентности

Следствием мутации FV Leiden считаются нарушения функционирования системы PC, представляющей важнейший естественный антикоагулянтный путь. В норме APC ингибирует коагуляцию путем расщепления пептидных связей в FV/Va и VIII/VIIIa. APC-зависимое расщепление FVa стимулируется PS, тогда как для инактивации FVIIIa необходимо синергичное взаимодействие APC, PS и протеолитически модифицированного под действием APC фактора V (схема 3.7). FVa в 50 раз увеличивает активацию PC под действием комплекса тромбомодулин—тромбин. Таким образом, в норме FV опосредует две противоположные функции: прокоагулянтную — после превращения из неактивной формы V в активную форму Va под действием FXa и тромбина, и антикоагулянтную — после кливажа под действием APC. Кроме того, FVa одновременно активирует коагуляцию и образование важнейшего антикоагулянта APC, который, в свою очередь, способствует деградации FVa. Такой механизм регуляции путем отрицательных обратных связей между компонентами прокоагулянтной и антикоагулянтной системы служит для ограничения распространения процессов тромбообразования.

APC связывается с фактором V в области серинпротеиназного домена «311–325». Связанный с мембраной фактор Va (находящийся в протромбинальном комплексе) расщепляется APC в трех местах: Arg306, Arg506 и Arg679. Расщепление FV начинается в положении Arg506, что предшествует расщеплению в участках Arg306 и Arg679. Существует два объяснения последовательному расщеплению в Arg503, Arg306 и Arg679. Согласно одному из них, расщепление в положении Arg506 облегчает последующий протеолиз в положении Arg306 и Arg679. Согласно другому объяснению, расщепление по Arg506 кинетически предпочтительнее, чем Arg306 и Arg679, хотя расщепления происходят независимо друг от друга. После расщепления в области Arg506 проявляется 40% кофакторная активность FVa в протромбин-активирующей системе, которая содержит высокие концентрации FXa, но кофакторная активность при низких концентрациях FXa практически отсутствует. Таким образом, FVa, который расщепляется в Arg506, частично утрачивает свою способность взаимодействовать с FXa. Полная инактивация FVa происходит только после расщепления в Arg306. При активации фактора V под действием тромбина расщепляется фактор V в участках Arg707, Arg1018 и Arg1445. При расщеплении связи Arg1455 происходит оцепление B-домена легкой цепи фактора V, что приводит к полной потере его антикоагулянтной активности. При расщеплении связей Arg707 и Arg1018 уменьшения антикоагулянтной активности фактора V не происходит.

Деградация FVa, который является частью протромбинального комплекса, отличается от таковой свободного FVa по причине защиты Arg506 фактором Ха от деградации APC. В свободно циркулирующем FV не требуется первоначального расщепления участка Arg506, и участок Arg306 сразу доступен для протеолиза. Возможно, FXa и PS конкурируют за сайт связывания с FVa, что обуславливает способность PS противодействовать защитному эффекту FXa относительно действия APC на FVa. Расщепление Arg306 более важно для регуляции активности FVa в протромбинальном комплексе. Эффективность расщепления этого участка увеличивается под влиянием PS, который выступает как кофактор APC прежде всего при расщеплении Arg306, а не Arg506. Возможным объяснением такого выборочного механизма активации расщепления FVa в участке Arg306 под действием PS является следующее. Взаимодействуя с APC на мембранной поверхности, PS в 10 раз увеличивает

## Коагуляционный каскад



Под воздействием тромбина активируется фактор V, который входит в состав протромбиназного комплекса и участвует в активации тромбина (прокоагулянтная функция).

Под действием APC и его кофактора PS происходит расщепление фактора V в участках Arg506, Arg306 и Arg679. При расщеплении в участке Arg506 FVa частично теряет прокоагулянтную активность и приобретает антикоагулянтные свойства. Протеолитически модифицированный фактор V совместно с APC и PS инактивирует фактор VIIIa.

Условные обозначения:

TM — тромбомодулин

PC — протеин С

PS — протеин S

APC — активированный протеин С

C4bBP — белок, связывающий компонент комплемента c4b

EPCR — эндотелиальный рецептор протеина С

BMK — высокомолекулярный кининоген

TF — тканевой фактор

ФЛ — фосфолипиды

**Схема 3.7.** Прокоагулянтная и антикоагулянтная функция фактора V

сродство APC к участку мембраны. Взаимодействие между PS и APC влияет на ориентацию активного участка APC, что может являться структурным объяснением специфичности стимуляции PS расщепления участка Arg306. Так, PS ускоряет расщепление FVa под действием APC в области Arg306 в 20 раз и только в 5 раз в области Arg506. Поэтому в присутствии PS регуляция активности протромбиназного комплекса, содержащего нормальный или мутантный FVa, значительно не отличается.

APC-зависимые расщепления FV плазменного и тромбоцитарного происхождения значительно отличаются. Так, APC не способен полностью инактивировать FV тромбоцитов, что, возможно, объясняется различиями в посттрансляционной модификации FV тромбоцитарного происхождения и свободного FV.

APC расщепляет также три пептидные связи в тяжелых цепях FVIIIa в области Arg336, Arg562 и Arg740. Участок Arg562 защищен в теназном комплексе фактором IXa, аналогично защите участка Arg506 в факторе Va фактором Xa в протромбиназном комплексе. В отличие от FV, где PS селективно катализирует расщепление участка Arg306, в случае с FVIII PS неселективно катализирует расщепление под действием APC всех трех участков. Расщепление интактного фактора VIII под действием APC *in vivo* играет незначительную роль, так как FVIII циркулирует в комплексе с vWF, который защищает фактор VIII от действия APC.

Мутация FV Leiden имеет двойной эффект: она является не только причиной нарушения деградации фактора Va с помощью APC, но и деградации фактора VIIIa. FVIIIa, находящийся с FIXa в теназном комплексе, защищен от деградации APC. Даже PS не способен повлиять на активность FVIIIa. Только совместное действие APC, PS и FV приводит к эффективному контролю теназного комплекса. Расщепление в Arg506 необходимо для возникновения APC-кофакторной активности FV. Тримолекулярный комплекс APC, PS и APC-расщепленного FV угнетает FVIIIa в теназном комплексе. Межбелковые взаимодействия, возникающие в результате APC-опосредованного разрыва в Arg506, до сих пор не ясны, но, вероятно, расщепление FV приводит к высвобождению участков связывания для PS и APC.

Установлено, что фактор V у APC-резистентных пациентов обладает нормальной прокоагулянтной активностью, проявляющейся как временем свертывания крови, так и методами, определяющими образование тромбина. Однако протеолиз тром-

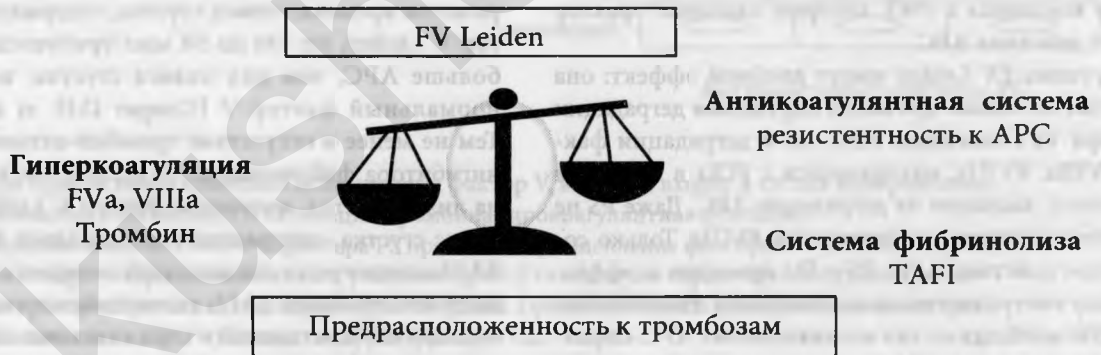
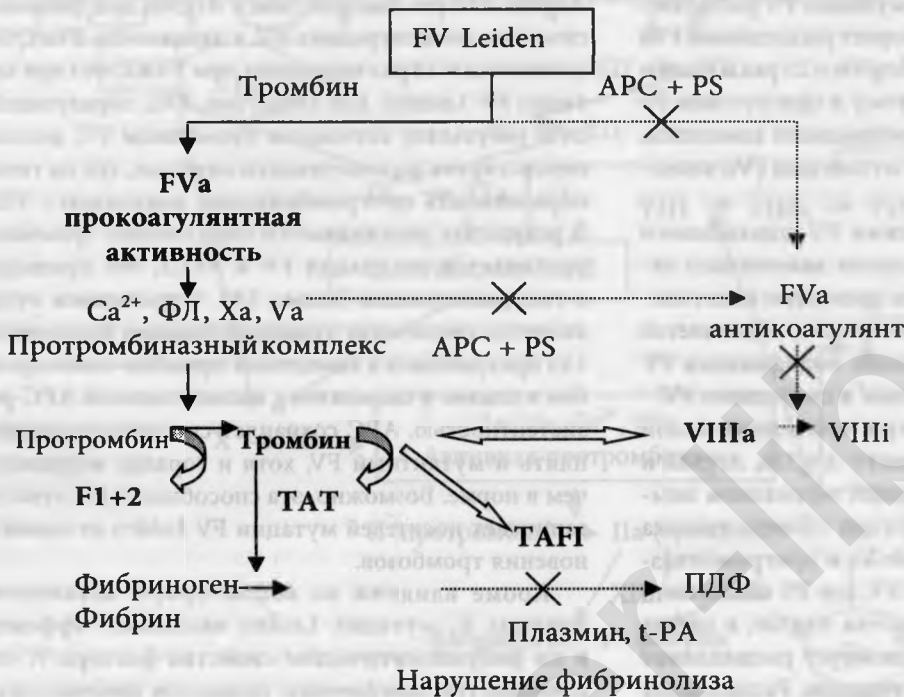
бин-активированного, связанного с фосфолипидной поверхностью фактора V Leiden отличается от протеолиза нормальной молекулы. Расщепление в Arg506 в 10 раз быстрее, чем в Arg306 при физиологических концентрациях FV, а активность FVa:Q506 угнетается в 10 раз медленнее, чем FVa:R506 (при мутации FV Leiden). Как следствие, FVa, образующийся в результате активации тромбином FV, дольше персистирует на поверхности мембран, где он готов образовывать протромбиназные комплексы с FXa. В результате увеличивается образование тромбина, усиливается активация FV и FVIII, что приводит к гиперкоагуляции (схема 3.8). Отражением этого является увеличение уровня активации фрагментов 1+2 протромбина и комплексов *тромбин-антитромбин* в плазме у пациентов с наследственной APC-резистентностью. APC сохраняет способность расщеплять и мутантный FV, хотя и гораздо медленнее, чем в норме. Возможно, эта способность PC отчасти защищает носителей мутации FV Leiden от возникновения тромбозов.

Кроме влияния на кофакторную активность фактора V, мутация Leiden оказывает эффекты и на фибринолитические свойства фактора V, что проявляется замедлением процессов фибринолиза. В настоящее время хорошо известны профибринолитические свойства APC. Показано, что для укорочения времени лизиса сгустка, содержащего фактор V Leiden, от 140 до 50 мин требуется в 10 раз больше APC, чем для лизиса сгустка, имеющего нормальный фактор V [Cooper D.N. et al., 1997]. Тем не менее в отсутствие тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (TAFI) APC не влияет ни на лизис сгустка, имеющего фактор V Leiden, ни на лизис сгустка, содержащего нормальный фактор V. TAFI активируется под влиянием комплекса тромбомодулин-тромбин. TAFI, являющийся прокарбокситептидазой B, отщепляет терминальные лизиловые остатки от фрагментов фибрина. Тем самым TAFI предотвращает связывание плазмина и тканевого активатора плазминогена (t-PA) с фибрином и уменьшает интенсивность процессов фибринолиза. Так, нарушение профибринолитического ответа на APC у пациентов с FV Leiden считается TAFI-зависимым. Этот феномен представляет один из немаловажных механизмов протромботической тенденции у пациентов с мутацией FV Leiden.

Таким образом, протромботический эффект резистентности к APC при мутации FV Leiden имеет по меньшей мере три объяснения.

1. Нарушение деградации FVa под действием APC, в то время как прокоагулянтный эффект мутировавшего FVa сохраняется.

2. Нарушение процесса деградации FVIIIa, поскольку нормальный кливаж FV в области Arg506 необходим для осуществления синер-



Условные обозначения:

ФЛ — фосфолипиды

ПДФ — продукты деградации фибриногена и фибрина

ТАТ — комплекс тромбин—антитромбин

PC — протеин C

PS — протеин S

APC — активированный протеин C

F1+2 — фрагменты 1+2 протромбина

t-PA — тканевой активатор плазминогена

Схема 3.8. Нарушение баланса в системе гемостаза при мутации FV Leiden

гичной APC-кофакторной активности FV наряду с PS в деградации фактора VIIa.

### 3. TAFI-зависимое нарушение профибринолитического ответа.

Интересно, что у носителей FV Leiden более выражена склонность к развитию локальных тромбозов, нежели тромбоемболий. Вероятно, это связано с нарушением процесса фибринолиза, который является необходимой предпосылкой для отрыва тромба от стенки сосуда и продвижения его по ходу тока крови.

При сохранении прокоагулянтной активности фактора V повреждается его антикоагулянтная функция. Вследствие APC-резистентности не происходит деградация факторов Va и VIIa. Это приводит к увеличению образования тромбина и возникновению состояния гиперкоагуляции.

Связываясь с тромбомодулином на эндотелиальной поверхности, тромбин увеличивает синтез TAFI. TAFI ингибирует фибринолиз путем отщепления лизилового фрагмента от молекул фибрина, что предотвращает ее связывание с плазмином и t-PA.

Повышение F1+2 и комплексов TAT в плазме при резистентности к APC подтверждает смещение баланса системы гемостаза с формированием протромботического фенотипа.

#### 3.2.1.2. Распространенность и клинические аспекты мутации фактора V Leiden

В последнее десятилетие было выполнено большое количество ретроспективных исследований пациентов, имеющих склонность к тромбозам. R. Bertina и соавт. (1994) обнаружили мутацию FV Leiden у 87% из 64 пациентов с APC-резистентностью, которая проявилась развитием тромбозов. Мутация FV Leiden была также выявлена у 4,7% из 64 здоровых добровольцев. Это исследование подтверждает не только значимость мутации FV Leiden в развитии тромботических осложнений, но и позволяет сделать вывод о широкой распространенности этой генетической аномалии в популяции.

F.R. Rosendaal и соавт. (1998) исследовали 471 пациента в возрасте до 70 лет, у которых был хотя бы один эпизод венозного тромбоза, и выявили наличие мутации Leiden в 19,5%. Наиболее точная оценка распространенности мутации Leiden была получена в проспективном исследовании у врачей мужского пола (Physicians Health Study), выполненном P.M. Ridker и соавт. в 1997 г. Частота встреча-

емости FV Leiden у лиц с тромбозом глубоких вен или эмболией легочной артерии составляла 11,6% ( $n = 121$ ). Соответственно, относительный риск развития тромбозов при мутации FV Leiden — 2,7, а при исследовании лиц старше 60 лет распространенность увеличивается до 26%, что соответствует относительному риску 7,0.

Распространенность мутации фактора V Leiden в значительной степени зависит и от расовых, и популяционных факторов. Вскоре после описания резистентность к APC стала довольно часто (20–60%) обнаруживаться среди пациентов с тромбозами в западном мире. Наоборот, не было слышно о ней в Азии. Причина оказалась в том, что аллель FV:Q506, вызывающий APC-резистентность, обнаруживается в европейских родословных (кавказская раса) и отсутствует у местного населения Азии, Африки, Америки и Австралии. Не встречается эта мутация и среди японцев и китайцев. В кавказской популяции резистентность к APC выявляется в 1–7% наблюдений, а гомозиготная мутация FV Leiden — в 0,09–0,5% случаев [Cooper D.N. et al., 1997].

Подобное неоднозначное распределение аллеля можно объяснить следующим образом. Предполагают, что единичная мутация гена, кодирующего фактор V, произошла около 30 тыс. лет назад, т.е. после миграции из Африки и после сегрегации азиатов от европейцев. Это объясняет более высокую частоту мутации в Европе и отсутствие ее в Японии и Китае, а также среди местного населения Азии, Африки и Америки.

*Так почему же мутация Leiden так широко распространена в популяции? Выживаемость мутации в процессе эволюции отчасти связана с тем, что мутация FV Leiden наследуется аутосомно-доминантно. Высокая частота встречаемости данной мутации указывает на то, что существуют некие селективные преимущества у носителей данного гена. Незначительное усиление свертывания крови у носителей мутации FV Leiden может быть весьма полезно в некоторых ситуациях, таких как травматическое повреждение или беременность. Возможно, тенденция к уменьшению кровотечений после родов у женщин с данной мутацией долгое время определяла и высокую выживаемость аллеля FV:Q506. В то же время увеличение риска тромбозов не являлось фактором смертности в истории человечества, так как тромбоз обычно возникал в старшем возрасте и, значит, не влиял на фертильность. Кроме того, был показан протективный эффект мутации FV Leiden у пациентов с сепсисом. Этот эф-*

фект, возможно, обусловлен увеличением продукции тромбина, который стимулирует образование APC. При этом, несмотря на резистентность к APC факторов Va и VIIIa, сохраняется противовоспалительная активность APC. Интересно, что протромботические мутации могут предотвращать развитие фенотипических проявлений при наличии помимо тромбофилической мутации еще и гемофилии. W. Nichols и соавт. (1996) установили, что у носителей мутации фактора V Leiden отмечается значительное улучшение клинической картины в случае одновременного присутствия мутации гена FVIII (гемофилии A). Таким образом, протромботический эффект тромбофилий уравнивает и компенсирует склонность к кровотечениям при гемофилиях. Наиболее четко такая закономерность прослеживается у пациентов с гемофилиями и мутацией FV Leiden [Van Dijk K. et al., 2004]. Кроме того, наши предки не испытывали влияния других факторов риска тромбозов, таких как операции, прием оральных контрацептивов, курение и малоподвижный образ жизни. Все рассмотренное ранее способствовало закреплению мутации в процессе естественного отбора.

**Клинические аспекты мутации фактора V Leiden.** Значительная часть работ посвящена роли резистентности к APC в клинической практике. В исследовании A. Hillag и соавт. (1995), которое было проведено на 308 членах из 50 шведских семей с наследственной резистентностью к APC, было выявлено 30% гетерозиготных форм мутации FV Leiden и 44% гомозиготных формы. У всех этих пациентов в анамнезе отмечались эпизоды тромбоземболии. Средний возраст, которому соответствуют первые проявления тромбоза, составлял 36 лет для гетерозигот и 25 лет для гомозигот. К 33 годам тромбоземболические состояния развивались у 20% гетерозигот, 40% гомозигот и 8% нормальных членов.

В ретроспективном исследовании, проведенном F. Rosendaal и соавт. (1998), риск развития тромботических состояний для гетеро- и гомозигот был соответственно в 8 и 80 раз выше, чем у нормальных членов семьи. В проспективном исследовании Physicans Health Study у 77 пациентов (из 22 071), перенесших ТГВ, риск развития ВТ при наличии мутации FV Leiden был в 4–5 раз больше по сравнению с группой контроля. Ежегодная заболеваемость венозным тромбоземболизмом при мутации FV Leiden составляет 0,67% (в общей популяции — 0,1%). Таким образом, при наличии мутации FV Leiden риск тромбозов возрастает в 6,6 раза.

Эти данные свидетельствуют о необходимости скрининга на наличие мутации FV Leiden среди членов семьи пациентов с тромбоземболическими осложнениями с целью выделения групп риска и разработки профилактики развития тромбозов. Стоит отметить, что постоянная профилактика при бессимптомном носительстве не требуется. Кровотечения при пожизненном применении непрямых антикоагулянтов ежегодно развиваются у 3–4% пациентов, в то время как риск тромбозов при мутации FV Leiden составляет, как уже было сказано, 0,67% в год. Тем не менее противотромботическая профилактика у таких пациентов необходима при выполнении оперативного вмешательства и беременности. Так, ВТЭ при травмах и операциях развивается у 28% пациентов с FV Leiden и у 7,6% при отсутствии этой мутации, а ВТЭ у беременных при наличии FV Leiden отмечается в 28% случаев [Kitches K.S. et al., 2002].

В широкомасштабном когортном исследовании, проведенном на датской популяции, было показано, что риск ТГВ выше у гетерозиготных (в 2,4 раза) носителей FV Leiden и гомозиготных (в 22 раза) по сравнению с общей популяцией, а риск ТЭЛА увеличивается соответственно в 3 и 11 раз [Juul K. et al., 2004]. Если у пациентов моложе 40 лет, некурящих, с ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> тромботические осложнения в течение 10 лет наблюдались у 0,7%, то у лиц старше 60 лет, курящих, с ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> этот риск составил соответственно 10% для гетерозигот и 51% для гомозигот, что доказывает роль дополнительных факторов в возникновении тромботических осложнений при наличии мутации FV Leiden.

Риск рецидивов ВТЭ выше у пациентов с мутацией FV Leiden по сравнению с пациентами, у которых данная мутация отсутствует. Так, в проспективном исследовании P. Simioni и соавт. (1997) у 41 из 251 пациента с ТГВ обнаружили мутацию FV Leiden (в 16% случаев); через 8 лет рецидив ТГВ они выявили у 40% пациентов с мутацией FV Leiden и у 18% в контрольной группе. По данным С. Rintelen и соавт. (1996), частота рецидивов ВТЭ при гомозиготной мутации FV Leiden составляет 9,5% в год, при гетерозиготной форме — 5%.

На склонность к тромбозам влияют также и такие факторы, как пол, масса тела и возраст. J.P. Vandembroucke и соавт. (1994) сообщили, что из 155 женщин, у которых наблюдался ТГВ, 23% являлись носителями фактора V Leiden, следовательно, у данной группы пациенток риск тромбозов при наличии мутации FV Leiden повышается в 8 раз: у мужчин с таким

генотипом риск тромбозов увеличивается в 2,7 раза [Ridker R.M. et al., 1997]. Из этих данных можно заключить, что риск тромботических осложнений у женщин в присутствии фактора V Leiden значительно выше, чем у мужчин.

Доказана роль мутации FV Leiden в патогенезе таких осложнений беременности, как синдром потери плода, гестозы, ПОНРП, внутриутробная задержка роста плода.

В основе патогенеза акушерских осложнений лежит обусловленный мутацией FV Leiden протромботический фенотип. Наиболее часто мутация FV Leiden проявляет себя именно во время беременности. В условиях естественного состояния гиперкоагуляции, связанного с беременностью, когда уже сам по себе риск ВТЭ возрастает в 5–6 раз, при наличии одновременно мутации FV Leiden создаются предпосылки для компенсации системы гемостаза. Это проявляется развитием системной эндотелиопатии, микротромбоза, инфарктами плаценты, нарушением маточно-плацентарного кровотока. Так, у женщин с мутацией FV Leiden чаще наблюдаются привычное невынашивание беременности (в 2 раза) и преждевременные роды (в 6 раз), а риск преждевременной отслойки плаценты повышается в 17 раз. По данным D. Dizon-Townson и соавт. (1996), при наличии мутации FV Leiden в 5 раз увеличивается риск развития тяжелых форм гестоза (эклампсии, HELLP-синдрома).

Интересно, что при исследовании abortивного материала в 8,6% случаев выявляется носительство мутации FV Leiden, что в 2 раза превышает частоту этой мутации в контрольной группе беременных женщин [Dizon-Towson D. et al., 1997]. При наличии более 10% инфарктов плаценты частота мутации FV Leiden у плода увеличивается в 10 раз (до 5% инфарктов в плаценте — вариант нормы). Эти данные могут подтверждать не только роль материнской, но и фетальной тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений. Однако эта гипотеза требует подтверждений в дальнейших исследованиях.

При использовании оральных контрацептивов носителями фактора V Leiden риск тромботических осложнений увеличивается в 34 раза по сравнению с женщинами, у которых не наблюдается влияние этих двух факторов [Cooper D.N. et al., 1997]. Более того, гомозиготное состояние по FV Leiden до 80–100 раз увеличивает риск тромбозов у женщин, принимающих ОК.

В некоторых случаях тромбоза воротной вены, синдрома Бадда—Киари, тромбозов артерий вен сет-

чатки и вен головного мозга также необходимо думать о наличии аллеля FV Leiden. Тем не менее при тромбоэмболии легочной артерии и тромбозах поверхностных вен мутация FV Leiden выявляется не столь часто.

Риск ВТЭ при мутации FV Leiden особенно повышается у беременных. Если в среднем в общей популяции ВТЭ развивается у 0,2% беременных, то при мутации FV Leiden — до 8% случаев [Endler G. et al., 2003]. До 80% ВТЭ при беременности связано с наличием FV Leiden.

Установлена также связь между носительством мутации FV Leiden и артериальными тромбозами. Так, в недавнем исследовании K. Middendorf и соавт. (2004), включавшем 507 пациентов с инфарктом миокарда, было выявлено, что частота мутации FV Leiden у них значительно выше, чем в группе контроля (8,7 и 3,7% соответственно). При наличии мутации FV Leiden риск развития инфаркта миокарда повышается в 2,5 раза. Связь между FV Leiden и артериальными тромбозами подтверждена также данными недавнего метаанализа R.J. Kim и соавт. (2003), в котором выявлено увеличение риска артериальных тромбозов при наличии FV Leiden на 20%.

Особенное значение для развития артериальных тромбозов генетические факторы имеют у молодых людей. Так, мутация FV Leiden достоверно чаще выявляется у молодых пациентов с инфарктом миокарда, особенно у курящих женщин [Incalcaterra E. et al., 2004]. При этом для молодых пациентов (возраст до 55 лет) с мутацией FV Leiden отношение шансов артериального тромбоза по сравнению с контрольной группой составляет 1,5. По данным метаанализа J.P. Casas и соавт. (2004), риск инсульта при мутации FV Leiden повышается на 33%. Особенно четко эта связь прослеживается у молодых пациентов и детей.

Интересно, что у пациентов с инфарктом миокарда и мутацией FV Leiden обнаружена меньшая степень стеноза коронарных артерий [Doix S. et al., 2003]. Возможно, это объясняется тем, что при наличии гиперкоагуляции, обусловленной наличием FV Leiden, условия для тромбообразования создаются при значительно менее выраженном атеросклеротическом процессе. Одной из важнейших причин инфаркта миокарда при мутации FV Leiden считается вазоспазм. Весьма интересно, что мутация FV Leiden является одной из немногих известных причин инфаркта миокарда вазоспастического генеза.

Тромботические осложнения развиваются в среднем у 10% носителей мутации FV Leiden, у остальных



90% этот генетический дефект фенотипически не наблюдается. Тем не менее резистентность к APC при мутации FV Leiden, являясь генетически детерминированной, обуславливает пожизненный риск тромбозов. Однако для возникновения тромбоза необходимы дополнительные факторы, как правило, приобретенные, наиболее частые из которых — прием гормональных контрацептивов, беременность, операции, иммобилизация и др. Несмотря на то что у 60% пациенток с тромбозами, связанными с беременностью, выявляется резистентность к APC, у большинства женщин-носителей аллеля FV:Q506 при беременности тромбозы не развиваются. При сочетании нескольких генетических дефектов, предрасполагающих к тромбозу, или одновременном наличии АФС, а также ряда экстрагенитальных заболеваний (системная красная волчанка и др.) и патологических состояний (хроническое бактериовирусное носительство и др.) риск развития тромбоза многократно увеличивается. Последнее обуславливает соответственно дифференцированный подход к тромбопрофилактике в различных клинических ситуациях.

### 3.2.1.3. Другие причины резистентности к APC

В 10% случаев резистентность к APC обнаруживается среди пациентов с тромбозами, не имеющих мутации FV Leiden, что свидетельствует о наличии других генетических или приобретенных факторов формирования резистентности к APC.

Помимо самой распространенной мутации FV Arg506Gln (Leiden), известны еще три мутации фактора V, обуславливающие развитие резистентности к APC и, следовательно, предрасположенность к венозным и артериальным тромбозам.

**HR2-гаплотип** представляет собой замену шести оснований в экзоне 13 и 16 в гене фактора V, что приводит к замене двух аминокислот в молекуле FV. Этот гаплотип был открыт В. Lunghi в 1996. Гаплотип HR2 ассоциируется с нарушением деградации фактора VIIIa. В отличие от мутации FV Leiden, которая преимущественно встречается в европейской популяции, HR2-гаплотип в равной степени выявляется у европейцев негроидной расы (в 5–17% случаев). В сочетании с мутацией FV Leiden HR2-гаплотип характеризуется повышением риска ВТЭ в 4 раза по сравнению с носителями только FV Leiden, а при носительстве одновременно FV Leiden и гомозиготной формы гаплотипа HR2 — в 5,5 раза [Folsom A.R. et al., 2002]. Мутация FV Leiden и HR2 всегда локализируются

в разных аллелях гена фактора V. Таким образом, при наличии одновременно этих двух мутаций у пациентов полностью отсутствует нормальный фактор V в крови. В общей популяции подобное конаследование выявляется у 3 человек на 1 тыс. населения и в 3 случаях из 100 у пациентов с тромбозами [Kitchens K.S. et al., 2002]. В мировой литературе данные относительно риска ВТЭ при наличии изолированного гаплотипа HR2 весьма противоречивы. Однако HR2 изолированно обладает слабым протромботическим эффектом и статистически значимо не влияет на риск развития ВТЭ [Castaman G. et al., 2003]. Однако значение гаплотипа HR2, в частности гомозиготной формы, должно явиться предметом дальнейших исследований. Остается также нерешенным вопрос о необходимости исследования пациентов с мутацией FV Leiden на наличие гаплотипа HR2.

Мутации FV Cambridge и FV Hong-Kong были открыты Williamson и Chan в 1998 г. Было исследовано 602 пациента с тромбозами. У 5% из них с APC-R не было обнаружено мутации FV Leiden, что послужило причиной для поиска других генетических причин резистентности к APC. Мутация FV Cambridge характеризуется заменой аргинина на треонин в позиции 306 (Arg306Thr). Мутация FV Hong-Kong была впервые выявлена у 2 из 43 пациентов с тромбозами и у 1 из 40 здоровых из контрольной группы в Гонконге. Было показано, что эта мутация представлена двумя различными генотипами: заменой Arg485 на Lys в экзоне 10 и заменой Arg306 на Gly в результате мутации A1090G в гене фактора V. Эти мутации получили соответственно названия FV Hong-Kong-1 и -2. В последующем было показано, что мутация FV Hong-Kong широко распространена в китайской популяции — у 4,7% населения.

Данные исследований о связи мутаций FV Cambridge и FV Hong-Kong с риском развития тромбозов весьма противоречивы. Установить эту связь тем более трудно, что к настоящему времени выявлены только гетерозиготные формы мутаций FV Cambridge и FV Hong-Kong и не обнаружены гомозиготные. В исследовании E. Nortstrom и соавт. (2002) было показано, что степень APC-резистентности сопоставима при мутациях FV Cambridge и FV Hong-Kong и занимает промежуточное значение между нормальным фенотипом и FV Leiden. APC-опосредованная инактивация факторов Va и VIIIa при этих мутациях замедлена, что может относиться к причине развития протромботического потенциала. В условиях повышения концентрации PS скорость расщепления APC



нормализуется, что, вероятно, связано с участием PS в расщеплении участка Arg 679 фактора V. Возможно, такая кофакторная функция PS и представляет собой причину отсутствия повышения риска тромбозов при наличии только мутаций FV Cambridge или FV Hong-Kong. Однако риск тромботических осложнений значительно возрастает при сочетании этих мутаций с другими генетическими тромбофилиями и/или приобретенными факторами риска тромбозов.

Недавно была обнаружена еще одна мутация фактора V — миссенс-мутация Ile356Trp (FV Liverpool). Впервые ее открыл Jenney у двух братьев с рецидивирующими тромбозами и псевдогетозиготной формой мутации фактора V: Glu119Stop и Ile359Thr. При этой мутации образуется еще один сайт гликозилирования в области Asp357. В результате нарушается протеолитическая деградация FV в области Arg306, а также инактивация фактора VIII [Steen M. et al., 2004].

При гомозиготном дефиците FV возможен фенотип резистентности к APC, что, вероятно, может быть результатом потери APC-кофакторной активности FV вследствие его низкой концентрации. Гетерозиготный дефицит FV в сочетании с аллелем FV:Q506 относится к причине псевдогетозиготной формы резистентности к APC, характеризующейся очень низким ответом APC. В этих условиях уровень циркулирующего FV составляет 50% от нормы, и весь циркулирующий фактор V проявляет резистентность к APC, так как происходит от аллеля FV:Q506.

Кроме того, резистентность к APC может быть связана не только с генетическими аномалиями, но и с такими экзогенными факторами, как прием ОК.

### 3.2.2. Наследственный дефицит протейна С

Первый случай врожденного дефицита PC как причины рецидивирующих тромбозов был описан Griffen в 1981 г. Дефицит PC наследуется аутосомно-доминантно. Позднее появились данные об аутосомно-рецессивном наследовании дефицита PC. После введения техники полимеразной цепной реакции (ПЦР) скрининг генетических дефектов гена PC значительно облегчился. В результате были идентифицированы различные мутации; в настоящее время обнаружено 160 разных независимых мутаций. Риск ВТ у гетерозигот по дефициту PC повышается в среднем в 7 раз. Гетерозиготный дефицит PC обнаруживается у 0,3% здоровых лиц (1/200–1/500).

Отмечено, что наследственный дефицит PC чаще может быть причиной тромбозов или тромбозомбо-

лии, нежели дефицит АТ III. В то время как врожденный дефицит АТ III обнаруживается лишь у 3–8% пациентов с ТГВ или ТЭЛА, врожденный дефицит PC выявляется примерно у 10% пациентов с аналогичными клиническими проявлениями [Cooper D.N. et al., 1997].

Уровень PC плазмы в общей популяции неодинаков. У мужчин концентрация PC выше (в среднем 1,07 мкмоль/л, колебания в пределах 0,37–2,11 мкмоль/л), чем у женщин (в среднем 1,01 мкмоль/л, колебания в пределах 0,59–1,61 мкмоль/л). Уровень PC увеличивается с возрастом и у мужчин, и у женщин примерно на 4% в течение 10 лет [Kitchens K.S. et al., 2002]. У новорожденных он составляет 20–40% от нормы. Уровень PC при гетерозиготном дефиците — 30–65% от нормы, однако может колебаться от 22 до 88%, а активность PC изменяется в пределах 19–82%. Таким образом, если принимать 65% уровень PC за нижнюю границу нормы, у 15% гетерозигот уровень PC окажется выше этого уровня и у 5% здоровых людей будет выявляться дефицит PC.

Дефицит PC считается важнейшим фактором риска тромбозов. Так, по данным С. Henkens и соавт. (1993), ВТЭ развивается у 30% пациентов с гетерозиготным дефицитом PC и у 3% пациентов с его нормальным уровнем. В проспективном когортном исследовании I. Pabinger и соавт. (1994), включавшем 20 пациентов с асимптомным дефицитом PC, заболеваемость ВТЭ составила 2,5% в расчете на 1 пациента в год.

Таким образом, о гетерозиготном дефиците PC можно говорить при его концентрации менее 0,55 мкмоль/л [Goodnight S.H. et al., 2001]. Концентрация PC в пределах от 0,55 до 0,65 мкмоль/л может встречаться и у здоровых индивидуумов и быть признаком наследственно обусловленного дефицита PC. В таких случаях рекомендуется оценить уровень PC в динамике и обследовать родственников пациента на предмет наличия генетически обусловленного дефицита PC. Для гомозиготных или двойных гетерозиготных форм дефицита PC характерен крайне низкий уровень PC, что в большинстве случаев обуславливает выраженные ранние клинические проявления.

Рецидивирующие ТГВ и ТЭЛА типично манифестируют в возрасте 20–30 лет. Около 50% пациентов имеют тромбозы уже к 30 годам, а к 40 годам 80% пациентов имеют клинические симптомы дефицита PC [Pabinger I. et al., 1996]. Более чем у 75% пациентов с наследственным дефицитом PC возникает один или более эпизодов тромбоза. Распространенность дефицита PC существенно выше у молодых людей

с тромботическими осложнениями и у пациентов с рецидивами тромбозов. Первый эпизод ВТЭ развивается спонтанно в 50% случаев, а рецидив — в 65% [Allaart C.F. et al., 1993]. Среди наиболее частых клинических проявлений дефицита PC выделяют ТГВ (63%) и ТЭЛА (40%). Также для врожденного дефицита PC характерны рецидивирующие поверхностные тромбозы. При беременности риск развития тромботических осложнений составляет 3–10% до родов и 7–19% в послеродовом периоде [Sugiura et al., 2005]. Кроме того, обнаружена связь дефицита PC и артериальных тромбозов. Так, в исследовании по типу случай–контроль было выявлено повышение риска развития инсульта у лиц молодого возраста в 6,5 раза при наличии дефицита PC [Haywood S. et al., 2005].

Уникальный синдром неонатальной фульминантной пурпуры был описан Seligsohn в 1984 г. у пациентов гомозиготных, дважды гомозиготных по типу 1 (количественный и функциональный дефицит PC) и типу 2 (качественный дефицит PC) дефицитов PC. Уровень PC в этих случаях составляет менее 2% от нормы. Синдром развивается в первые дни жизни и проявляется экхимозами в области головы, туловища и конечностей, часто сопровождающимися церебральными тромбозами и инфарктами. Кожные поражения включают множественные изъязвления и некрозы. Будучи чаще всего фатальным, синдром рефрактерен к терапии гепарином или антиагрегантами. Если у больного нет клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о необратимом повреждении головного мозга или органа зрения, то оптимальным лечением следует считать использование концентрата APC, PC или свежезамороженной плазмы в сочетании с гепарином. Весьма успешным может быть применение PC-содержащих концентратов протромбинового комплекса. Однако, вероятно, наиболее перспективным методом лечения у больных с гомозиготным дефицитом PC считается трансплантация печени.

У пациентов с дефицитом PC возможно развитие некрозов кожи и подкожной жировой клетчатки на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами. И этому феномену есть объяснение: непрямыми антикоагулянтами снижают не только уровень витамин К-зависимых факторов свертывания, но и PC, уровень которого падает гораздо быстрее (время полужизни составляет 6 ч), чем факторов свертывания. Уровни PC и PS сразу же снижаются до 40–60% и достигают 70% от нормы через несколько недель терапии непрямыми антикоагулянтами [Bick R.L., 2002]. В условиях незначитель-

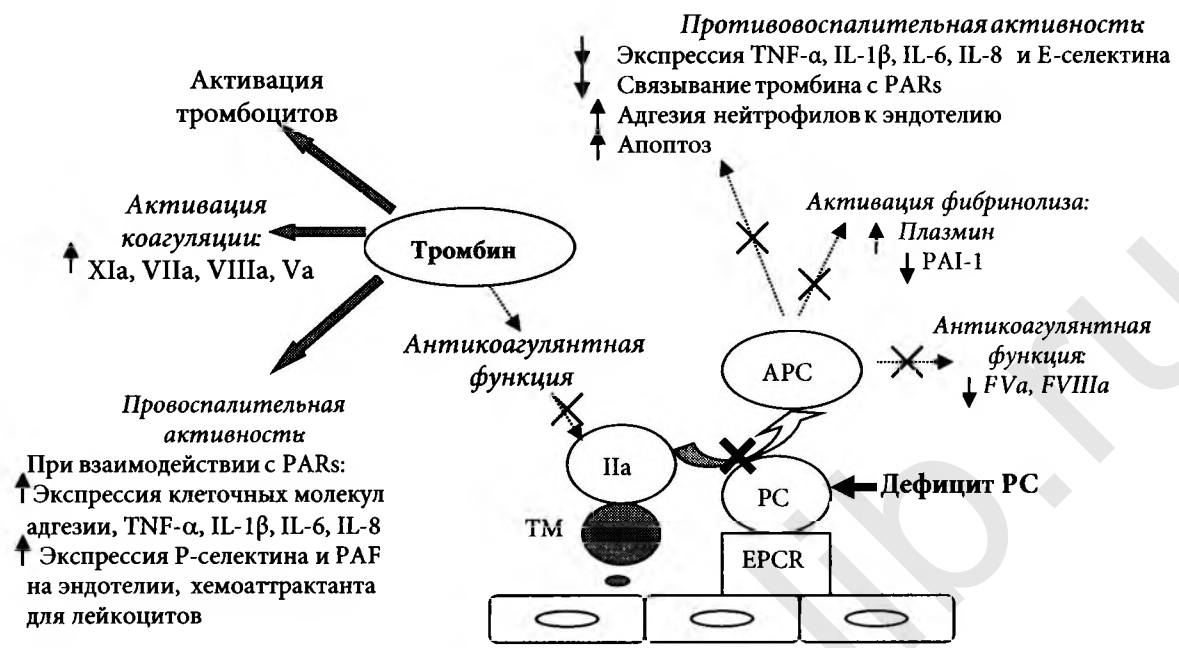
ного дефицита PC это вызывает практически полное его «выключение» из естественного антикоагулянтного механизма и развитие гиперкоагуляции. Поэтому, помимо влияния не прямых антикоагулянтов на уровень PC, необходимо учитывать и наличие других факторов, которые могут вызывать приобретенные дефициты PC, таких как ДВС-синдром, ТГВ и др.

У пациентов с дефицитом PC необходимо одновременно с варфарином применять низкомолекулярный гепарин. Начинать варфарин необходимо с малых доз (1–2 мг/день), постепенно увеличивая их в течение 2–3 дней для достижения терапевтического уровня. У пациентов с некрозами кожи на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами в анамнезе рекомендуется применять СЗП и концентраты PC при возобновлении терапии варфарином.

На фоне терапии непрямыми антикоагулянтами бывает трудно оценить наличие генетически обусловленного дефицита PC. Было предложено сравнивать антигенный уровень PC и других К-зависимых протеинов (FII, FX). Однако с помощью этого метода нельзя выявить II тип дефицита PC. Возможно также проводить сравнительную оценку активности PC и показателей функциональных тестов фактора VII — К-зависимого протеина, имеющих период полужизни, как у PC. Однако предпочтительнее исследовать уровень и активность PC не ранее чем через неделю после прекращения терапии непрямыми антикоагулянтами или, при невозможности их отмены, при минимально возможной дозе не прямых антикоагулянтов [Kitchens K.S. et al., 2002].

### 3.2.2.1. Молекулярная генетика дефицита PC

Протеин С представляет собой плазменный белок (Mr 62 кДа, 462 ак) — витамин К-зависимую сериновую протеиназу, гомологичную по структуре другим витамин К-зависимым факторам свертывания (X, IX, VII, протромбин). PC синтезируется в гепатоцитах в виде предшественника — препропептида. В эндоплазматическом ретикулуме происходит его гликозилирование и  $\gamma$ -карбоксилирование под действием витамина К. Интересно, что карбоксигидратные группы играют роль в осуществлении противовоспалительной функции PC, ингибируя E-селектин-зависимую адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию [Cooper B.N. et al., 1997]. PC активируется с образованием APC под действием тромбина. При этом наблюдается расщепление всего одной пептидной связи Arg169Leu в тяжелой цепи молекулы PC.



Условные обозначения:

TM — тромбомодулин

PC — протеин C

APC — активированный протеин C

EPCR — эндотелиальный рецептор протеина C

PAI — ингибитор активатора плазминогена-1

PARs — рецепторы, активируемые протеазами

PAF — фактор активации тромбоцитов

TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа

**Схема 3.9.** Нарушение баланса в системе гемостаза при дефиците протеина C

Такая антикоагулянтная активность тромбина усиливается в 20 тыс. раз при его взаимодействии с гликопротеином мембраны эндотелиоцитов тромбомодулином. Показано, что для наиболее эффективной активации PC необходимо образование тетрамерного комплекса *тромбомодулин—тромбин—EPCR—PC* на эндотелиальной мембране. В присутствии  $Ca^{2+}$  эта реакция ускоряется в 10–100 раз. Образовавшийся APC обладает антикоагулянтной активностью (разрушает FVa и VIIIa) и значительным профибринолитическим потенциалом. Так, считается, что процессы превращения протромбина в тромбин и плазминогена в плазмин взаимосвязаны. APC, ингибируя активацию протромбина, таким образом стимулирует образование плазмина. Кроме того, APC ингибирует функцию PAI-1.

APC обладает значительной противовоспалительной активностью (схема 3.9). APC непосредственно ингибирует адгезию и миграцию нейтрофилов через эндотелий. Противовоспалительный эффект APC объясняется его способностью ингибировать генерацию тромбина и его взаимодействием с рецепторами, активируемыми протеазами (PARs). Кроме того, APC конкурирует с тромбином за связывание с PARs.

Таким образом, APC препятствует реализации провоспалительных и прокоагулянтных эффектов тромбина. Противовоспалительное действие APC связано с его способностью ингибировать продукцию моноцитами TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , -6, -8, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и E-селектин-опосредованную адгезию лейкоцитов к активированным эндотелиоцитам. Противовоспалительный эффект PC опосредован его связыванием с эндотелиальным рецептором протеина C/APC (EPCR). При взаимодействии с PC EPCR ингибирует транслокацию ядерного фактора  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) в ядро и, следовательно, предотвращает синтез цитокинов и молекул адгезии. APC также снижает экспрессию тканевого фактора и IL-1 на мононуклеарах при стимуляции эндотоксином. APC обладает антиапоптозным эффектом (подавляет активность каспазы-3 и нормализует уровень Вах/Vcl-2) и нейропротективными свойствами. Показано, что эти эффекты опосредованы связыванием APC с EPCR и рецептором, активируемым протеазами-1 (PAR-1). Однако каким образом реализуется различное влияние тромбина и APC на процессы коагуляции и воспаления при взаимодействии с одним и тем же рецептором PAR-1, остается до настоящего момента невыясненным.

При дефиците протеина C замедляется образование APC. Следовательно, замедляется деградация FVa и FVIIIa, что приводит к увеличению продукции тромбина. Его антикоагулянтные, провоспалительные и профибринолитические свойства оказываются недостаточными для компенсации прокоагулянтной, проагрегационной и провоспалительной активности тромбина. Таким образом, формируется провоспалительный и протромботический фенотип, обуславливающий склонность к развитию тромботических осложнений.

### 3.2.2.2. Молекулярные механизмы наследственного дефицита PC

Выделяют два типа дефицита PC. Наиболее часто встречающийся тип 1 характеризуется снижением как антигенного уровня, так и функциональной активности PC. Тип 1 может быть результатом дефицита или замены участка гена PC, а также точечной мутации. Тип 2 встречается гораздо реже и характеризуется нормальным антигенным уровнем PC, но сниженной функциональной активностью. Причина дефицита PC 2-го типа — синтез аномальной неактивной молекулы PC. Клинические проявления двух форм дефицита неотличимы друг от друга. Для дефицита PC характерно развитие ВТ, тромбоэмболий, а также тромбозов поверхностных вен. Частота тромбоэмболических осложнений и средний возраст, когда эти осложнения впервые развиваются, не отличаются у пациентов с 1-м и 2-м типом дефицита PC.

Мутации, ответственные за возникновение дефицита 1-го типа, в основном затрагивают структуру, транспорт и секрецию PC. Было описано несколько мутаций, при которых замена одной аминокислотой на другую вызывает дестабилизацию молекулы PC. У почти 10% пациентов с дефицитом PC наблюдаются функциональные нарушения PC, которые относятся к 2-му типу. По определению, мутационные изменения не затрагивают упаковку, секрецию или стабильность молекулы, однако значительно нарушают функцию белка. Различают два вида недостаточности PC 2-го типа. Тип 2a характеризуется отсутствием различий в результатах, полученных как при коагулометрических, так и хромогенных методов, в то время как тип 2b — несоответствием этих результатов. При типе 2b структура активных сайтов PC не нарушена и хромогенная активность сохраняется. Однако коагулометрические тесты свидетельствуют о снижении

активности PC, что, вероятно, связано с нарушением его взаимодействия с PS, тромбомодулином, фосфолипидами.

Анализ мутаций показал, что идентичные мутации в гене PC можно обнаружить как у симптоматичных больных из тромбофилических семей, так и у асимптоматичных протеин C-дефицитных родственников, гомозиготных по дефициту PC пациентов. Однако нередко выявляемое несоответствие между уровнем PC и клинической картиной вызывало ряд противоречий. Так, в некоторых семьях с гомозиготным дефицитом PC, несмотря на тяжелейший дефицит этого антикоагулянта, тромботические осложнения не развиваются или проявляются в старшем возрасте. Установлено, что ряд мутаций приводит к тяжелому дефициту PC и ранним его клиническим проявлениям, тогда как при некоторых вариантах развития тромботических осложнений до сих пор не было описано. Так, мутации в области промотора гена PC приводят к значительному снижению уровня синтеза и активности PC. Одной из самых частых мутаций в области промотора гена PC считается полиморфизм «C141T» и «A128G». У гомозигот с гаплотипом «C...G» риск ВТЭ возрастает на 50–100%. Однако к определяющим для развития клинической симптоматики ВТЭ относится сочетание наследственно обусловленного дефицита PC с другими генетическими и экзогенными факторами, влияющими на систему гемостаза. Среди данных причин возникновения приобретенного дефицита PC выделяют:

- ◆ ДВС-синдром;
- ◆ ТГВ, ТЭЛА;
- ◆ тяжелый гестоз;
- ◆ заболевания печени;
- ◆ послеоперационный период;
- ◆ инфекцию, сепсис, ДВС-синдром при менингококковой инфекции;
- ◆ злокачественные новообразования;
- ◆ острый респираторный дистресс-синдром;
- ◆ гемолитико-уремический синдром;
- ◆ тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру;
- ◆ прием ОК;
- ◆ уремию (нарушение активности PC при гемодиализе);
- ◆ нарушение синтеза PC;
- ◆ дефицит витамина K;
- ◆ терапию L-аспарагиназой, метотрексатом, 5-фторурацилом;
- ◆ терапию непрямыми антикоагулянтами.

Известные факторы риска тромбозов обнаруживаются у половины пациентов с дефицитом PC и тромбозами: при беременности — у 20%; операции — у 15%; иммобилизации — у 9%; прием ОК — у 7%. Однако у 50% пациентов с дефицитом PC первый тромботический эпизод происходит в отсутствие предрасполагающих факторов [Cooper D.N. et al., 1997].

Беременность также относится к фактору риска для пациенток с дефицитом PC без тромботического анамнеза (тромбоз развивается у 2,6% пациенток с дефицитом PC и у 0,3% при отсутствии дефицита PC), а также с эпизодами тромбоза в анамнезе (тромбоз развивается у 36% беременных). Весьма интересен тот факт, что риск высок несмотря на характерное для гестационного процесса физиологически обусловленное повышение уровня PC. Кроме того, по данным В. Sanson и соавт. (1996), у женщин с дефицитом PC в 2,5 раза выше риск мертворождений.

Оральные контрацептивы также могут увеличивать риск тромбозов, несмотря на повышение уровня антигена PC.

### 3.2.2.3. Конаследование APC-резистентности и дефицита PC

Сочетание двух генетических дефектов (фактора V и PC) может объяснить возникающее различие между семьями с асимтоматическим носительством мутаций гена PC и семьями, где наблюдается развернутая клиническая картина.

Конаследование мутации фактора V Leiden и гена PC приводит к увеличению риска тромбозов. В. Koeleman и соавт. (1994) установили, что из 48 пациентов с тромбозами и достоверно установленными мутациями PC у 19% наблюдается еще и мутация фактора V Leiden, тогда как в общей популяции сочетание этих мутаций было выявлено в 2% случаев. При семейном анализе авторы отметили, что тромботические эпизоды встречались у 73% лиц с сочетанным повреждением фактора V и PC. При этом только 31% лиц с мутациями в гене PC и 13% лиц с мутацией FV Leiden имели тромботические эпизоды [Zoller B. et al., 1999].

Следует отметить, что приведенные выше данные характерны не для всех популяций. Например, среди населения Великобритании частота встречаемости конаследования этих двух мутаций составляет только 0,06, в то время как в шведской и датской популяции — 0,15, т.е. в 2,5 раза выше.

P. Hallam (1995) установил, что конаследование мутации FV Leiden чаще встречается в сочетании со 2-м типом дефицита PC (в 2,8 раза чаще, чем у лиц

с 1-м типом). Объяснение этому факту состоит в том, что PC, PS и FV образуют макромолекулярный комплекс в стехиометрическом соотношении 1:1:1. Мутация фактора V Leiden приводит к снижению уровня этого комплекса. В плазме пациентов при мутации FV Leiden резко увеличена продукция тромбина из-за избытка фактора Va. Однако FV, активируемый тромбином, неэффективен в отношении инактивации фактора VIII. При недостаточности PC 1-го типа происходит снижение его синтеза, но макромолекулярный комплекс все же образуется, хотя и в меньших количествах. Такой комплекс по-прежнему способен эффективно инактивировать фактор VIII. Напротив, при 2-м типе дефицита PC комплекс собирается, однако он практически функционально не активен.

Таким образом, конаследование мутации FV Leiden и PC увеличивает риск развития клинических проявлений. Кроме того, возможно наличие конаследования PC и гипергомоцистеинемии, высокого уровня FVII и дефицита PS.

У пациентов с наличием дефицита PC и одновременно мутации FV Leiden ВТЭ развиваются у 73% пациентов, тогда как при изолированном дефиците PC — в 36% случаев, а если только при мутации FV Leiden — в 10% наблюдений. Подобная закономерность была выявлена и для одновременного наследования FV Leiden и дефицита PS или AT III.

Известны клинические характеристики наследственного дефицита PC, к которым относятся:

- ◆ аутосомно-доминантное наследование;
- ◆ истинно дефицитарная форма и дисфункциональная форма дефицита PC;
- ◆ гомозиготные пациенты часто умирают в первые дни жизни;
- ◆ ТГВ и ТЭЛА манифестируют в молодом возрасте (15–30 лет);
- ◆ возможно развитие некрозов кожи на фоне приема непрямых антикоагулянтов;
- ◆ тромботические осложнения обычно протекают более остро при наличии гомозиготной или сочетанной гетерозиготной формы дефицита PC;
- ◆ резко сниженная концентрация PC в плазме (менее 2% от нормы) связана с развитием неонатальной коагулопатии, фульминантной пурпуры, которые часто приводят к смерти больного.

### 3.2.3. Наследственный дефицит протеина S

Протеин S — витамин K-зависимый протеин с антикоагулянтными свойствами, его впервые выделил из человеческой крови DiScipio в 1977 г., а в 1980 г.

Walker открыл его кофакторную роль по отношению к APC. PS считается неэнзиматическим кофактором APC и участвует в инактивации факторов Va и VIIIa, а также обладает APC-независимой антикоагулянтной активностью. Лабораторный скрининг дефицита PS осложняется тем, что он циркулирует в двух формах. Свободный PS активен как кофактор APC и составляет около 40% от общего PS, тогда как 60% представляет собой комплекс PS с C4-связывающим протеином (белком, связывающим компонент компонента c4b — C4bBP), который не имеет APC-кофакторной активности. Недавно было показано, что при измерении свободного PS лучше выявляются гетерозиготы с PS-дефицитом, чем при определении общего PS.

Первые сообщения о возможной связи дефицита PS с ВТ были опубликованы в декабре 1984 г. Walker. В последующие годы анализ в семьях с дефицитом PS и тромбофилией подтвердил, что частичный дефицит PS (тип 1) ассоциировался со случаями ВТ. Фактически результаты этих анализов очень схожи с таковыми в тромбофилических семьях с дефицитом AT III или PC. Для дефицита PS характерны аутосомно-доминантный тип наследования, гетерозиготное носительство дефицита, относительно позднее появление симптомов, высокий процент спонтанных случаев тромбозов.

Распространенность наследственной недостаточности PS в общей популяции составляет 1 на 15–20 тыс., или 0,03–0,13%. У лиц с ювенильными и/или рецидивирующими ВТ дефицит PS выявляется с той же частотой, что и дефицит PC (1–7,5%). В семейных исследованиях гетерозиготы — носители дефектного PS-гена — имеют 6–10-кратное повышение риска ВТ. Тем не менее данные об истинной распространенности дефицита PS в общей популяции требуют дальнейших исследований. В структуре тромбофилий дефицит PS составляет около 10% [Kitchens K.S. et al., 2002].

Клинические проявления гетерозиготной недостаточности PS включают в себя поверхностные тромбофлебиты, тромбозы глубоких вен и ТЭЛА. Сообщается также и о большом количестве случаев артериальных тромбозов, связанных с дефицитом PS. В. Sanson и соавт. (1996) показали, что риск спонтанных аборт и мертворождений у пациенток с дефицитом PS повышается в 1,8 раза. В основном клиническая картина у лиц с дефицитом PS характерна до 40 лет, но редко встречается до 15-летнего возраста. Примерно у 50% пациентов с наследственным дефи-

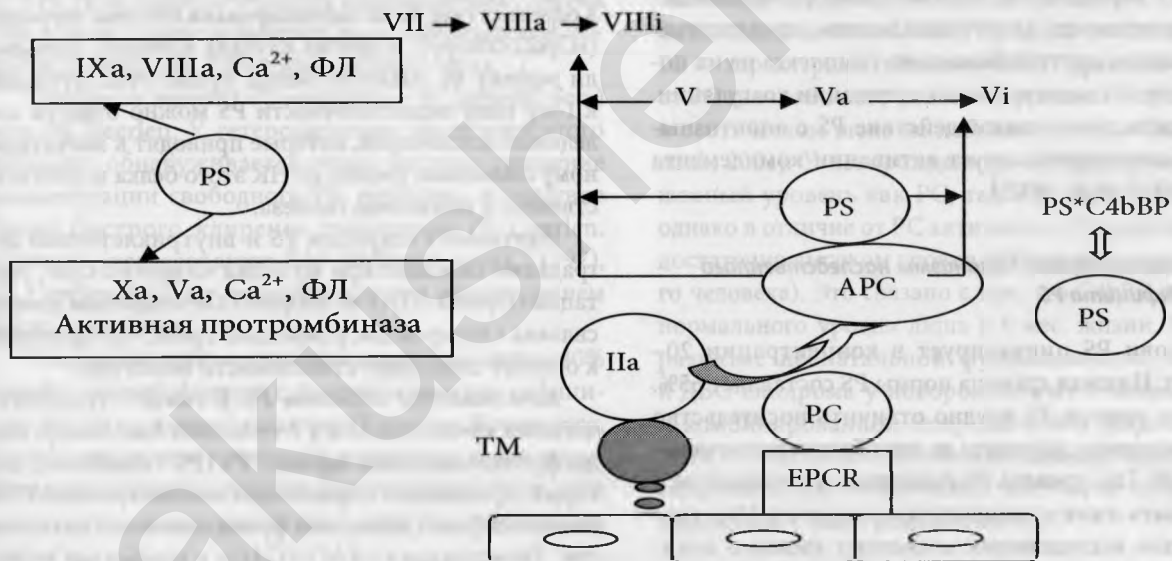
цитом PS тромбоз манифестирует в возрасте около 25 лет, при этом только у 44% имеют место другие предрасполагающие факторы. Риск рецидива тромбозов составляет 63% [Goodnight S.H. et al., 2001].

PS — К-зависимый протеин и во многом гомологичен по структуре другим витамин К-зависимым белкам крови (факторы X, VIII, тромбин, PC). Радиоиммунологическими методами было установлено, что синтез PS происходит как в гепатоцитах, так и эндотелиальных клетках. Также PS синтезируется в небольших количествах в мегакариоцитах, тромбоцитах, клетках мозга, яичек и почек.

PS — важнейший антикоагулянт. Он выполняет функцию кофактора APC и участвует в инактивации FVa и FVIIIa. PS нивелирует защитное действие FXa по отношению к фактору Va в протромбиназном комплексе и защитное действие фактора XIa по отношению к VIIIa в теназном комплексе, которое призвано предотвратить инактивацию факторов Va и VIIIa под действием APC (схема 3.10). Кроме того, PS обладает независимой от APC антикоагулянтной активностью, непосредственно ингибируя факторы

Va, VIIIa, XIa. Интересно, что PS в комплексе с C4bBP также обладает некоторой антикоагулянтной активностью, связываясь с FVIII и блокируя активацию фактора X. При этом сродство связанного с C4bBP PS в 5 раз больше, чем у свободной формы PS. Таким образом частично уравнивается потеря антикоагулянтной функции PS при его связывании с C4bBP. PS, экспрессируемый на эндотелии, может оказывать локальный антикоагулянтный APC-опосредованный эффект. О значительной роли PS для осуществления антикоагулянтной функции свидетельствуют следующие экспериментальные данные: эффективность введения комбинации APC и PS была гораздо лучше, чем применение только APC у кроликов с микротромбозами в артериальном русле.

PS и C4bBP образуют комплекс в соотношении 1:1, таким образом, уровень свободного протеина зависит от того, насколько концентрация PS превышает концентрацию C4bBP. C4bBP состоит из  $\alpha$ -цепи (72 кДа), обеспечивающей взаимодействие с компонентом комплемента C4b, и  $\beta$ -цепей (45 кДа), содержащих участки для связывания с PS. В крови можно обнаружить



Условные обозначения:

TM — тромбомодулин

PC — протеин C

PS — протеин S

APC — активированный протеин C

C4bBP — белок, связывающий компонент комплемента c4b

EPCR — эндотелиальный рецептор протеина C

ФЛ — фосфолипиды

Схема 3.10. Антикоагулянтная функция протеина S

несколько видов гетеродимеров C4bBP. Низкомолекулярные гетеродимеры включают в свой состав 6  $\alpha$ -цепей и одну  $\beta$ -цепь и поэтому могут связывать одну молекулу PS. Высокомолекулярные гетеродимеры состоят из 7  $\alpha$ -цепей и, следовательно, не способны связывать PS. C4bBP — белок острой фазы, при воспалительном ответе его уровень увеличивается на 400%. Интересно, что уровень PS при воспалении остается стабильным. Это явление связано с избирательной активацией экспрессии  $\alpha$ -цепей C4bBP при воспалительном ответе.

Связывание PS с C4bBP стократно усиливается в присутствии  $Ca^{2+}$ . Из этого следует, что *in vivo* в плазме большая часть PS может находиться в неактивном связанном состоянии. Отсюда В. Dahlback (2005) предположил наличие еще одного фактора, регулирующего связывание PS и C4bBP. Установлено, что он представляет собой протеин массой 134 кДа и его дефицит может приводить к снижению уровня активного PS.

Помимо антикоагулянтного, PS обладает и противовоспалительным эффектом. Комплекс PS—C4bBP, связываясь с отрицательно заряженными фосфолипидами на поверхности апоптотных клеток, препятствует образованию протромбиназного комплекса на их поверхности и, соответственно, активации коагуляции. Кроме того, такое взаимодействие PS с апоптотными тельцами препятствует активации комплемента [Dahlback B. et al., 2005].

### 3.2.3.1. Молекулярные механизмы наследственного дефицита PS

В крови PS циркулирует в концентрации 20–25 мг/мл. Нижняя граница нормы PS составляет 65%. Часто по уровню PS трудно отличить носительство гетерозиготного дефицита от приобретенного уменьшения PS. Так, уровень PS повышается с возрастом и может быть ниже у женщин, чем у мужчин. Иммунологические исследования позволяют выявить количественное содержание PS (связанного, свободного, общего), а коагуляционные тесты — функциональную активность PS.

Выделяют три типа дефицита PS:

- 1) снижение антигенного уровня (общего и свободного) и активности PS;
- 2) изменение вниз активности PS при его нормальном антигенном уровне;
- 3) нормальный общий антигенный уровень PS, уменьшение свободного PS и его активности.

Встречается наличие одновременно 1-го и 3-го типа дефицита PS, что, возможно, свидетельствует о том, что они представляют собой два различных фенотипа одного генетического варианта. Тип 3 дефицита PS связывают с увеличением уровня C4bBP и/или его аффинности к PS.

Уровень PS при гетерозиготной форме дефицита 1-го типа составляет 50% от нормы, а функциональная активность — 30–40%.

На сегодня обнаружено более 100 мутаций, ответственных за развитие дефицита PS.

*Количественные изменения PS.* P. Reitsma и соавт. (1994) выполнили первое исследование в группе пациентов с 1-м типом наследственного дефицита PS. У двух пациентов выявлена транслокация «G->A» в позиции +5 интрона, в 10 донорских образцах обнаружена замена в терминальном кодоне 649. В этом случае происходит отмена стоп-кодона и синтез увеличенной на 14 аминокислот молекулы PS. У других пациентов выявлена вставка T в кодоне «-25», обуславливающая возникновение нового стоп-кодона.

S. Gandrille и соавт. (1995) анализировали данные по 10 пациентам с 1-м типом недостаточности. Только в одном случае была зафиксирована нонсенс-мутация («Cys22->Stop»). В других случаях мутации оказывали эффект на упаковку белка. Кроме этих мутаций, к 1-му типу недостаточности PS можно отнести аллельные исключения, которые приводят к значительному снижению уровня мРНК этого белка и, соответственно, к снижению синтеза.

Нарушения секреции PS и внутриклеточной деградации описаны при мутации («Arg474->Cys»). Мутация «Cys145->Tyr» во втором EGF-подобном домене связана с потерей дисульфидной связи, что приводит к общему снижению стабильности молекулы.

*Качественные дефекты PS.* В семье с тромботическими проявлениями у 7 ее членов был обнаружен дисфункциональный вариант PS (PS Tokushirna), который проявлялся нормальной концентрацией PS в плазме на фоне сниженной функциональной активности. Транслокация «AAG->GAG» у пробандов вызвала замену «Lys155->Gly» во втором EGF-подобном домене PS. Такой вариант PS не способен реагировать с APC или фактором X. В исследованиях было установлено, что этот вариант не способен ингибировать активность протромбиназного комплекса.

Две мутации («Arg2->Leu5», «Arg1->His») в области протеолиза пропептида приводят к невозможности нормального процессинга PS. При замене «Thr103->Asn» в первом EGF-подобном домене происходит нарушение упаковки домена.



Третий тип недостаточности PS связан с недостаточным его взаимодействием с C4b-связывающим белком. Выявлено несколько мутаций, приводящих к 3-му типу недостаточности. Во-первых, замена «Met570->Thr» способствует возникновению гидрофильного участка практически в центре молекулы, что не может не сказаться на ее пространственной ориентации и взаимодействии остатка «Lys571» с C4b-связывающим белком. Замена «Asn217->Ser» в четвертом EGF-подобном домене приводит к нарушению связывания ионов кальция. В результате происходит потеря пространственной ориентации и полярности, что обуславливает снижение аффинности к кальцию.

К развитию 2-го типа наследственной недостаточности PS приводят и мутации, способствующие изменению электростатических взаимодействий в Gla-домене. К таковым относятся замены «Lys9->Glu» и «Gly340->Asp».

Мутации могут приводить и к смешанному варианту недостаточности: например замена «Ser624->Leu» в SHBG-домене вызывает развитие 1-го и 3-го типа недостаточности одновременно. Третий тип в этом случае возникает из-за повреждения области связывания C4b-связывающего белка.

Интересен вариант PS-мутации — PS («Pro460-Ser») или PS Heerlen. У гетерозиготных носителей этого варианта обнаруживается очень быстрое снижение концентрации свободного PS, вероятно, вследствие более быстрого клиренса свободного PS Heerlen. Согласно исследованию P.M. Ridker и соавт. (1997), PS Heerlen-генотип не ассоциируется с повышением риска тромбозов.

Последние наблюдения показали, что около 40% семей с тромбофилией с подтвержденным дефицитом PS также имеют мутацию FV Leiden. Кроме того, в этих семьях при сочетании дефектных генов тромбозы проявляются в более раннем возрасте и риск их развития выше, чем при наличии изолированного дефекта.

Наличие одновременно мутации FV Leiden и дефицита PS существенно утяжеляет прогноз в отношении тромботических осложнений. Так, по данным В. Zoller и соавт. (1999), у 70% пациентов с тромботическими осложнениями и дефицитом PS обнаруживается еще и мутация FV Leiden. Таким образом, дефицит PS и мутация FV Leiden обладают взаимопотенцирующим влиянием, выражающимся в угнетении антикоагулянтной системы и развитии предрасположенности к тромбозам.

Дефицит PS может быть не только наследственно обусловленным, но и приобретенным, что затрудняет диагностику генетического дефицита PS. Так, мутации были выявлены только у 44% пациентов с дефицитом PS, в остальных случаях дефицит PS связан с экзогенными факторами.

Среди данных факторов, т.е. состояний, при которых возникает дефицит PS, выделяют:

- 1) дефицит PS, связанный с увеличением уровня C4bBP (беременность, прием ОК, ДВС-синдром, ВТЭ, сахарный диабет, воспалительные заболевания (воспалительные заболевания кишечника, хронические язвы), СКВ, курение, СПИД);
- 2) уменьшение синтеза PS и/или C4bBP;
- 3) период новорожденности;
- 4) заболевания печени;
- 5) дефицит витамина К;
- 6) терапия непрямыми антикоагулянтами;
- 7) химиотерапия.

В случаях, сопровождающихся активацией воспалительного ответа (ДВС-синдром, ВТЭ, СКВ, нефротический синдром), снижение уровня PS связано с активацией синтеза C4bBP. Приобретенный дефицит PS — характерное следствие АФС. Однако в отличие от РС значительного снижения уровня PS при сепсисе и септическом шоке не наблюдается [Goodnight S.H. et al., 2001]. У новорожденных обнаруживается сниженный уровень как РС, так и PS (25% от нормы), однако в отличие от РС активность PS сохраняется на достаточно высоком уровне (50% от нормы у взрослого человека). Это связано с тем, что C4bBP достигает нормального уровня лишь к 6 мес. жизни. Описано развитие неонатальной фульминантной пурпуры и ДВС-синдрома у новорожденных с гомозиготной и комбинированной гетерозиготной формой дефицита PS. Известны также наблюдения, отмечающие некрозы кожи и подкожной клетчатки при приеме варфарина у лиц с дефицитом PS.

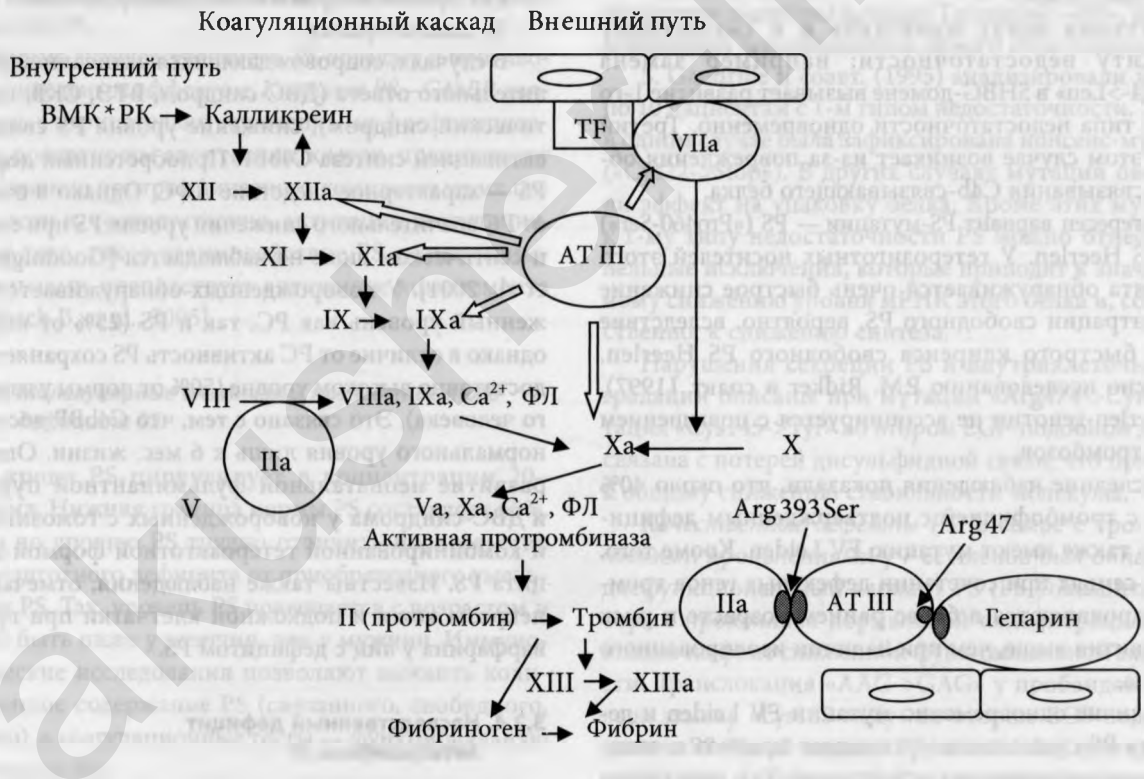
### 3.2.4. Наследственный дефицит антитромбина III

Впервые термин «наследственная тромбофилия» был введен для описания врожденного дефицита АТ III. Наследственный дефицит АТ III известен с тех пор, как Egeberg впервые в 1965 г. отметил связь между дефицитом АТ III и тромбоэмболическими осложнениями в норвежской семье. Большинство пациентов с наследственным дефицитом АТ III являются

гетерозиготами, хотя отмечены редкие случаи гомозиготного дефицита АТ III. Наследуется дефицит АТ III аутосомно-доминантно, за исключением дефицита АТ III типа 2 (функциональная недостаточность АТ III), характеризующегося дефектом гепарин-связывающего домена молекулы АТ III.

Впервые АТ III выделили из плазмы и показали его способность связываться с гепарином Rosenberg и Damus в 1973 г. ДНК АТ III была клонирована в 1982 г. Wock. Наибольшая экспрессия гена АТ III отмечалась в гепатоцитах. Показано, что концентрация внутриклеточной матричной рибонуклеиновой кислоты у плода увеличивается на 30–50% от ее содержания у взрослого человека в период с 5-й по 10-ю неделю беременности. В активации транскрипции гена антитромбина важную роль играют глюкокортикоиды, которые увеличивают ее, в то время как эстрогены ее снижают.

АТ III представляет собой гликопротеин (Mг 50 000 кДа), присутствующий в плазме в концентрации 150 мг/мл. АТ III является сериновым ингибитором протеиназ (кофактором гепарина-1) и принадлежит к семейству серпинов. К этому семейству также относятся ингибиторы активатора плазминогена-1 и -2 (PAI-1 и PAI-2), гепарин-кофактор II, C1-ингибитор. АТ III образует комплексы с тромбином, факторами Ха, IXа, XIа, XIIа, ингибируя их прокоагулянтную активность (схема 3.11). Эта реакция ускоряется в 10 тыс. раз в присутствии гепарина или гепарансульфата на поверхности эндотелия. АТ III образует ковалентную связь с факторами свертывания, что приводит к изменению их конформации и потере функциональной активности. В 5% случаев остаток Asn135 АТ III не гликозилирован, что приводит к повышению аффинности АТ III к гепарину. Этот вариант АТ III носит название АТ III β. Замена



Условные обозначения:

BMK — высокомолекулярный киниоген	АТ III — антитромбин III
PK — протеин С	TF — тканевой фактор
PS — протеин S	ФЛ — фосфолипиды

Схема 3.11. Антикоагулянтные свойства антитромбина III

аминокислоты Asn135 на Gln приводит к увеличению аффинности АТ III к гепарину при сохранении нормальной ингибирующей активности по отношению к FXa. Кроме того, АТ III способен угнетать активность фактора VIIa, причем эта способность повышается в 33 раза, когда FVIIa находится в комплексе TFPI.

### 3.2.4.1. Молекулярные механизмы наследственной недостаточности АТ III

На сегодня открыто более 250 мутаций АТ III. Наследственный дефицит антитромбина III может характеризоваться либо снижением синтеза этого белка (1-й тип), либо нарушением функциональной активности (2-й тип).

Описано около 11 мутаций, способствующих развитию 1-го типа недостаточности. Все они относятся к замене одной пары нуклеотидов.

Если 1-й тип недостаточности возникает благодаря ограниченному кругу мутаций, то количество мутаций, а точнее их вариантов, необходимых для развития 2-го типа недостаточности, значительно больше. К наиболее известным вариантам с мутациями в гепарин-связывающем центре относятся: АТ III Basel, АТ III Toyama, АТ III Pauda 1, АТ III Rouen II, АТ III Budapest 3, АТ III Geneva.

Впервые в 1986 г. Chang и Tran сообщили о варианте АТ III Basel, при котором наблюдалось замещение Pro41->Leu. Такая мутация напрямую не затрагивает гепарин-связывающий центр, однако вызывает структурные изменения в молекуле АТ III, что приводит к усилению «спиральности» молекулы и гидрофобности. Было установлено, что АТ III с Pro41 более

подвержен структурным изменениям при связывании с гепарином, нежели чем в варианте Leu41.

В 1990-х годах проводились исследования варианта АТ III Toyama, при котором наблюдалось замещение Arg47->Cys. Учитывая, что связывание гепарина с АТ III происходит при взаимодействии негативно заряженных сульфатных групп гепарина с положительно заряженными аминокислотными остатками АТ III (Agr, Lys), то такая замена приводит к нарушению процесса связывания. Другие варианты (АТ III Padua 1 и АТ III Rouen II) также связаны с нарушением такого взаимодействия, однако замена происходит в первом случае на His, во втором — на Ser.

### 3.2.4.2. Клинические аспекты наследственного дефицита АТ III

Выделяют две формы наследственного дефицита АТ III. При первой форме (1-й тип) наблюдается снижение как активности АТ III, так и его антигенного уровня в плазме крови. При втором типе наблюдается снижение активности при сохраненном антигенном уровне.

Было предложено большое количество систем классификации наследственного дефицита АТ III. Наиболее широко используется классификация, представленная в табл. 3.1.

От 1 до 6% пациентов с историей ВТ имеют врожденную недостаточность АТ III. В структуре тромбофилий дефицит АТ III занимает 4%. Распространенность дефицита АТ III в популяции составляет 1/250–1/500 [Kitchens K.S. et al., 2002]. Риск тромбозов при наличии мутации АТ III возрастает в 6–10 раз,

Таблица 3.1

Современная классификация наследственного дефицита АТ III

Тип I	Низкая активность в сочетании со снижением антигенного уровня АТ III
Подтип 1a	Снижение синтеза/усиление распада нормального АТ III (точечные мутации)
Подтип 1b	Снижение уровня нормальной молекулы АТ III Pro40Leu (Utah) Arg406Met (Kyoto)
Тип 2	Сниженная функциональная активность при нормальном антигенном уровне АТ III
Подтип 2a	Снижение антитромбиновой и гепарин-связывающей активности Pro429Leu (Budapest)
Подтип 2b	Нарушение антитромбиновой активности Ser394Leu (Denver, Milano 2) Ala384Pro (Sadbury, Cambridge, Charleville)
Подтип 2c	Нарушение только связывания гепарина Arg47Cys (Alger, Tours, Toyama, Paris, Amiens, Barcelona 2) Pro41Leu (Basel, Franconville, Clichy)

что даже выше, чем при мутации FV Leiden. Наиболее точная оценка распространенности дефицита АТ III была проведена на основе изучения крови доноров в Шотландии. У 16 из 9669 обследованных (0,18%) обнаружен врожденный дефицит АТ III. Интересно, что 13 вариантов АТ III, найденных в этом исследовании, относились ко 2-му типу недостаточности и большинство из них относилось к варианту АТ III Cambridge II (Ala384->Ser).

В большинстве случаев дефицит АТ III наследуется аутосомно-доминантно, за исключением *типа 2c* с дефектом гепарин-связывающего центра. Гомозиготная недостаточность АТ III 1-го типа встречается очень редко. Клинические проявления в этом случае представлены рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами. Описаны два случая гомозиготной недостаточности, при этом дети умерли в течение первых 3 мес. после рождения. Известно наблюдение гомозиготной недостаточности ребенка с мутацией по «Leu99->Phe», у которого в возрасте 4 мес. отмечались правосторонний гемипарез (вследствие окклюзии левой средней мозговой артерии), большой левосторонний инфаркт после тромбоэмболии. Таким образом, гомозиготная мутация антитромбина может быть не совместима с жизнью.

Риск тромботических осложнений при наследственной недостаточности АТ III четко коррелирует с типом недостаточности. Гетерозиготы по 1-му типу недостаточности АТ III имеют риск тромбозов около 52%, в то время как при типах 2a и 2b недостаточности риск осложнений составляет соответственно 58 и 66%. При типе 2c у гетерозигот эта цифра редко поднимается выше 6%.

Тромботические проявления типично манифестируют в возрасте от 10 до 35 лет (около  $\frac{2}{3}$  описанных случаев). Наиболее часто тромбозы возникают в глубоких венах нижних конечностей и илеофemorальных венах. Однако для дефицита АТ III характерны и тромбозы мезентериальных вен, нижней полой и почечных вен, а также вен сетчатки. Церебральный ВТ и синдром Бадда—Киари также были описаны при дефиците АТ III. Тем не менее наиболее характерные проявления — рецидивирующие ТГВ с/без ТЭЛА. Артериальные тромбозы при дефиците АТ III развиваются редко, за исключением дефицита АТ III типа 2, характеризующегося дефектом гепарин-связывающего домена молекулы АТ III

Нормальный уровень АТ III колеблется от 0,8 до 1,2 ЕД/мл (75–120%), низкий (90%) — у мужчин старше 50 лет и у новорожденных. Уровень АТ III состав-

ляет 25% на 20-й неделе внутриутробного развития и 50% у новорожденного; обычную свою норму АТ III достигает в возрасте 6 мес. У новорожденного с концентрацией АТ III < 0,2 ЕД/мл значительно повышен риск ОРДС и внутричерепных кровоизлияний. От тромботических осложнений новорожденных спасает низкий уровень витамина К (варфарин-подобный эффект) и высокое содержание  $\alpha_2$ -макроглобулина — ингибитора тромбина.

Хотя у некоторых пациентов ТГВ и ТЭЛА возникают при уровне биологической активности АТ III от 50 до 70%, в ряде случаев даже при меньшем содержании АТ III тромбоз не развивается. Риск развития тромбоза увеличивается с возрастом: у 85% пациентов с дефицитом АТ III в возрасте до 50 лет в анамнезе имеет место один или более тромботических эпизодов, риск рецидивирующих тромбозов при этом составляет, по данным I. Pabinger и соавт. (1996), около 63%. Тромбозы возникают у 5% носителей дефицита АТ III в возрасте до 10 лет и у 95% к возрасту 50–60 лет [Goodnight S.H. et al., 2001].

Более чем у 50% пациентов с наследственной недостаточностью АТ III первые тромботические осложнения развиваются вне зависимости от предрасполагающих факторов. Однако риск их возникновения впоследствии многократно увеличивается при приеме ОК, хирургических операций, длительной иммобилизации, беременности. Помимо наследственного дефицита АТ III, в ряде случаев может иметь место и приобретенный дефицит АТ III (табл. 3.2). Понятно, что сочетание наследственной и приобретенной форм дефицита АТ III во много раз повышает риск тромбоза. Однако, учитывая большое количество факторов, влияющих на уровень АТ III, часто оказывается невозможным установить наличие наследственной формы дефицита АТ III при изучении его уровня. В этом случае требуется проведение анализов в динамике, желательно после прекращения терапии непрямых антикоагулянтами, которые могут приводить к относительному повышению концентрации АТ III на фоне уменьшения продукции прокоагулянтов, а также изучение семейного анализа с целью выявления генетически обусловленного дефицита АТ III.

Для лабораторной оценки дефицита АТ III используют иммунологические тесты для определения общего антигенного уровня АТ III и функциональные тесты с использованием хромогенных субстратов с и без гепарина. Предпочтительно использовать тесты с использованием фактора Ха. Это позволяет оценить функцию как активного серпинового центра, так

Таблица 3.2

## Механизмы возникновения дефицита АТ III

Процесс, обуславливающий дефицит	Предрасполагающие факторы
Сниженный синтез	Наследственный и врожденный дефициты
Сниженная функция (дисфункциональный синтез)	Наследственная и приобретенная формы
Повышенное потребление	ДВС-синдром, ТГВ*, легочная эмболия, операция, преэклампсия, окклюзивные заболевания сосудов
Протеинурия и неселективная потеря АТ III	Нефротический синдром
Повышенный неселективный катаболизм белков	Злокачественные опухоли и др.
Нарушение функции печени (недостаток синтеза)	Цирроз, острая печеночная недостаточность, недоношенность
Аномалии пищеварения	Сосудистые нарушения (пожилой возраст, сахарный диабет), воспалительные заболевания ЖКТ, недостаток питания
Лекарственно-индуцированный дефицит	Эстроген- и прогестерон-содержащие препараты, гепарин, химиотерапия
Другие причины	Васкулит, инфекции, гемодиализ, плазмаферез

\* Тромбоз глубоких вен.

и гепарин-связывающего участка. Кроме того, на результаты не влияет уровень гепарин-кофактора II.

В условиях высокого риска тромбоза патогенетически наиболее оправданной считается терапия концентратом АТ III. Концентраты АТ III необходимо применять при тромботических осложнениях во время беременности, рефрактерных тромбозах и оперативных вмешательствах у пациентов с дефицитом АТ III. Интересно, что уровень АТ III может снижаться при внутривенном применении гепарина за счет элиминации комплексов АТ III—гепарин. У пациентов с острым ТГВ уровень АТ III снижается на 20% при применении гепарина, однако рецидивы тромбозов в связи с этим не возникают [Goodnight S.H. et al., 2001]. Определение уровня АТ III во время гепаринотерапии может стать причиной ошибочных выводов о наличии врожденного дефицита АТ III. Кожные некрозы при применении варфарина на фоне дефицита АТ III наблюдаются крайне редко.

Таким образом, *характеристикой наследственного дефицита АТ III считаются*

Клинические проявления:

- ◆ аутосомно-доминантное наследование;
- ◆ две формы: истинно дефицитная и дисфункциональная;
- ◆ ВТ манифестируются чаще в возрасте от 13 до 30 лет;
- ◆ легочная эмболия (характерна);
- ◆ мезентериальные сосуды тромбируются реже;
- ◆ тромбозы возникают у гетерозигот;

- ◆ тромбозы могут развиваться при уровне АТ III ниже 75%.

Лабораторные признаки:

- ◆ низкий уровень биологической активности;
- ◆ низкий иммунологический уровень при истинном дефиците АТ III, нормальный иммунологический уровень при дисфункциональной форме дефицита АТ III;
- ◆ глобальные тесты коагуляции не изменены;
- ◆ тесты на фибринолиз в норме;
- ◆ время кровотечения нормальное;
- ◆ агрегация тромбоцитов в норме;
- ◆ отсутствие адекватного удлинения АЧТВ при гепаринотерапии.

### 3.2.5. Наследственный дефицит гепарин-кофактора II

С целью понимания патогенеза развития тромбофилии при наследственном дефиците НС II необходимо кратко охарактеризовать НС II и его функцию. НС II впервые был открыт Briginshaw и Shanberg (1974), впервые выделен и охарактеризован Toilefseu и Blauk (1982) как тромбин-ингибирующий гликопротеин. Было обнаружено, что не только гепарин, но также и дерматан-сульфат (гликозамингликан эндотелия) усиливает тромбин-ингибиторную активность НС II. НС II ингибирует амидолитическую и протеолитическую активность тромбина путем формирования ковалентного 1:1 молярного комплекса с тромбином.

Ингибиторная активность НС II может усиливаться гепарином, включая гепарины с низкой аффинностью к АТ III (НМГ), полусинтетическим гепариноидом пентозан-полисульфатом, декстрансульфатом и другими сульфатированными полисахаридами. В отличие от АТ III, НС II незначительно ингибирует факторы Ха, XIa, IXa или плазмин и, помимо ингибции тромбина, ингибирует химотрипсин. Ингибиторная активность НС II, кроме того, не ограничивается лишь активностью в отношении тромбина. Также ингибируется и тромбин-индуцированная агрегация тромбоцитов в реакциях освобождения тромбоцитов. Уровень НС II в норме колеблется в широких пределах (37–121%).

Первый случай наследственного дефицита НС II был описан относительно недавно — в 1985 г. Пациенткой оказалась женщина 42 лет с тромбозом церебральной артерии и уровнем НС II 50% от нормального значения. У двух из четырех других членов ее семьи также в анамнезе были тромбозы и сниженный уровень НС II.

Характерно, что все известные на сегодняшний день наследственные дефициты НС II — количественные (тип 1), но не качественные. Дефицит НС II наследуется аутосомно-доминантно. При дефиците НС II его уровень составляет примерно 50% от нормы. При этом тромботическая тенденция имеет место при уровне НС II < 60%.

Наследственный дефицит НС II, однако, относится к редкой причине необъяснимых тромбозов. Характерны как венозные, так и артериальные тромбозы. По данным R. Vertina и соавт. (2003), из 277 пациентов с необъяснимым тромбозом лишь у 3 был обнаружен наследственный дефицит НС II.

НС II играет существенную роль в предотвращении атеротромбоза. Повышенный уровень НС II ассоциируется с замедлением процесса атеросклероза и рестеноза после коронарной ангиопластики [Tollefsen D.M. et al., 2004]. Механизм этого эффекта следующий. Способность ингибировать тромбин под действием НС II обуславливает одновременно его антикоагулянтные, противовоспалительные и антипролиферативные свойства. Тромбин — это важнейший фактор коагуляции. Кроме того, взаимодействуя с PARs на эндотелии, он активирует продукцию провоспалительных цитокинов, которые привлекают моноциты, лимфоциты и нейтрофилы в область атеросклеротической бляшки. Взаимодействуя с тромбоцитами, тромбин активирует их дегрануляцию и агрегацию. Тромбин способен усиливать пролиферацию гладкомышеч-

ных клеток сосудистой стенки, как непосредственно взаимодействуя с PARs на гладких миоцитах, так и посредством непрямого влияния. Активируя тромбоциты, тромбин способствует продукции фактора активации тромбоцитов (PAF), который относится к мощному стимулятору пролиферации. В экспериментальных исследованиях прямыми ингибиторами тромбина и его функций (гирудин, антагонисты PAR-1) уменьшают образование неоинтимы. В атеросклеротической бляшке обнаруживается повышенная экспрессия TF, что способствует образованию все новых количеств тромбина и прогрессированию патологического процесса. Таким образом, при дефиците НС II его протективный эффект, в норме препятствующий развитию и прогрессированию атеросклеротических повреждений, оказывается недостаточным. Однако вопросы о роли НС II в патогенезе тромбоза требуют дальнейших исследований.

Причиной приобретенного дефицита НС II считается ДВС-синдром, но, в отличие от АТ III, уровень НС II не снижается при остром тромбозе или при нефротическом синдроме.

### 3.2.6. Дефекты тромбомодулина

Тромбомодулин (ТМ) — ключевой белок-рецептор в системе антикоагулянта РС. К несчастью, он располагается в мембране эндотелиальных клеток, выстилающих сосудистую стенку, и его отсутствие в циркулирующей крови затрудняет исследования дефектов ТМ и их связи с тромботическими заболеваниями. Esmon и Owen в 1981 г. впервые показали в эксперименте с перфузией коронарных артерий наличие некоего кофактора РС на эндотелии, который повышал скорость его активации в 20 тыс. раз. В дальнейшем структура, функции и генетика ТМ были подробно изучены.

ТМ представляет собой трансмембранный гликопротеин, состоящий из 575 аминокислотных остатков (60,3 кДа), который обнаруживается на 99% площади эндотелиальной поверхности. Его концентрация в 1 тыс. раз выше в сосудах микроциркуляторного русла, чем в крупных сосудах. ТМ существует также и в плазменной форме (M<sub>r</sub> 75 000), которая образуется при протеолитическом расщеплении мембранной формы ТМ. Плазменная форма играет определенную роль в инактивации FVa. ТМ обладает высокой аффинностью к тромбину. Повышение уровня растворимого ТМ в плазме (приобретенное) считается в настоящее время одним из маркеров эндотелиаль-



ного повреждения и, в частности, доклиническим маркером гестоза, наряду с клеточным фибронектином. Однако наличие большого количества полиморфизмов гена ТМ до сих пор затрудняет использование плазменного уровня ТМ в качестве маркера эндотелиопатии, поскольку вариации концентрации достаточно значительны. Увеличение концентрации растворимого ТМ отмечается в течение 24–48 ч после начала тромболитической терапии, а также при окислительном стрессе.

При связывании с ТМ тромбин теряет свои прокоагулянтные свойства и приобретает антикоагулянтные, получая возможность активировать РС. В комплексе с ТМ тромбин оказывается неспособным активировать FVII, V и XIII и ингибировать PS. Кроме того, ТМ стимулирует инактивацию тромбина под действием АТ III. *Комплексы ТМ—тромбин* могут подвергаться эндоцитозу, таким образом интернализация тромбина может служить еще одним механизмом антикоагулянтной активности ТМ. Этот процесс ингибируется под влиянием РС. Под действием TNF- $\alpha$ , IL-1, липополисахарида, гипоксии усиливается эндоцитоз ТМ и снижается экспрессия гена ТМ, кроме того, эти факторы способны активировать экспрессию TF, что в условиях воспалительного ответа приводит к формированию прокоагулянтного потенциала эндотелиоцитов. Экспрессия тромбина увеличивается при изменении скорости кровотока, как при стазе, так и в условиях ускорения кровотока. Таким образом, ТМ может препятствовать тромбообразованию при септическом шоке, в условиях стаза. Показано, что уровень свободного ТМ снижается при применении ОК. Кроме того, ТМ обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя транслокацию фактора транскрипции NF- $\kappa$ B в ядро, который является регулятором экспрессии большинства провоспалительных цитокинов.

Дефицит ТМ был воспроизведен в экспериментальных исследованиях. Так, у мышей с гетерозиготным дефицитом ТМ (ТМ+/-) наблюдалось снижение уровня ТМ на 50%, однако при этом фенотипически мыши оставались здоровыми (не наблюдалось развития тромбозов и нарушений фертильности). При гомозиготном дефиците ТМ мыши погибали на 9-й день эмбрионального развития; при этом у погибших эмбрионов выявлялась сильная задержка роста [Ginsburg D. et al., 2005].

Повышенный уровень ТМ обнаруживается у пациентов с артериальными и венозными тромбозами, ДВС-синдромом и инсультом.

Ohlin и Marlar в 1995 г. обнаружили мутацию GAC-TAC, приводящую к замене Asp468Tyr, у паци-

ента с ТЭЛА и нормальным уровнем АТ III, РС, PS, C4bBP, t-PA, PAI-1, HC II и в отсутствие APC-резистентности. Исследования гена ТМ показали, что все мутации ТМ связаны с расщеплением соответствующей рестриктазой. У больных с острым тромбоэмболизмом и артериальными тромбозами на сегодняшний день выявлено 9 точечных мутаций в кодирующей последовательности гена ТМ. Все выявленные на сегодня мутации ТМ гетерозиготные. Мутации возможны в различных участках гена ТМ и приводят к различным аминокислотным и нуклеотидным заменам без изменения в аминокислотной последовательности. Характерно, что дети с ТМ-мутациями не имеют тромботических проявлений. Возможно, для развития клинических проявлений необходимо сочетание дефектов в ТМ и дополнительных факторов риска тромбозов.

При исследовании промотора гена ТМ была выявлена мутация «-33G/A», которая часто встречается у лиц азиатского происхождения (до 15%). Наличие этой мутации ассоциируется с четырехкратным повышением риска ВТЭ. Кроме того, обнаружена связь между этим вариантом полиморфизма гена ТМ и артериальным тромбозом [Le Flem et al., 2001]. При исследовании дистального участка промотора гена ТМ авторы выявили 8 новых мутаций, две из которых («-1748G/C» и «-1208/-1209 del TT») обнаруживались наиболее часто. Одна из редких мутаций «-1166G/A» в связи с ее положением в т.н. области «SSRE»-гена, который регулирует экспрессию ТМ при изменении скорости кровотока, может оказывать влияние на формирование протромботического фенотипа, хотя пока взаимосвязи между этой мутацией и тромботическими осложнениями выявлено не было. У пациентов с мутацией «1748G/C» обнаружено значительное повышение уровня D-димера, что может служить маркером формирования протромботического фенотипа и предрасположенности к тромбозам у носителей данной мутации. Интересно, что мутация «-1208/-1209 del TT» ассоциируется с двукратным повышением риска развития варикозного расширения вен. Однако прямого влияния мутации на экспрессию ТМ при определении уровня свободного ТМ в плазме крови выявлено не было. Можно предположить, что эта мутация влияет на формирование варикозного расширения вен опосредованно. При детальном генетическом анализе было показано, что мутация «-1208/-1209 del TT» наследуется сцепленно с мутацией «Ala455Val». Эта мутация представляет собой полиморфизм «GCC/GTC» в аминокислотном остатке «455»

(«Ala/Val») домен EGF-6, который в немецкой популяции обнаруживается с частотой 0,82/0,18. Интересно, что домен EGF-6 участвует в регуляции пролиферативной функции ТМ. При варикозном расширении вен происходят такие процессы, как деструкция стенок сосудов, стаз, ишемия, которая может быть причиной активации эндотелиальных клеток с формированием провоспалительного и прокоагуляционного потенциала, развития лейкоцитарной инфильтрации и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. ТМ экспрессируется на всех клетках, принимающих участие в патогенезе варикозного расширения вен: на эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках, лейкоцитах. Возможно, описанный гаплотип оказывает существенное влияние на процессы пролиферации и играет роль в развитии атеросклероза. Однако эта гипотеза требует дальнейших подтверждений.

Все рассмотренное ранее свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, прежде чем определение дисфункции ТМ и его генетических мутаций станет рутинным методом диагностики тромбофилий.

### 3.2.7. Ингибитор внешнего пути свертывания

Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) — важнейший естественный антикоагулянт, что позволяет предположить высокий риск тромбозов в случае его мутации и/или дефицита. TFPI считается главным ингибитором комплекса *TF—VIIa*, его синтез стимулируется при взаимодействии тромбина с ТМ. В связи с этим долгое время полагалось, что врожденный дефицит TFPI не совместим с жизнью. Возможно, трудности детекции дефектов TFPI связаны еще и с тем, что его большая фракция связывается с гликозаминогликанами эндотелия (60–80%), а более 80% циркулирующего в крови TFPI связывается с липопротеинами. Уровень плазменного TFPI повышается под действием гепарина, несущего отрицательный заряд. В связанном с липопротеинами состоянии TFPI проявляет гораздо меньшую антикоагулянтную активность.

Уровень TFPI значительно возрастает при ДВС-синдроме, что связано с активацией продукции тромбина и образования ПДФ, играющих роль стимуляторов экспрессии TFPI на эндотелии. Кроме того, продукция TFPI увеличивается под влиянием провоспалительных цитокинов, липополисахарида и гомоцистеина, который относится к важнейшему фактору развития тромбозов.

Экспериментальные данные свидетельствуют не только о значительной антикоагулянтной, но и о про-

тивовоспалительной активности TFPI. Так, применение рекомбинантного TFPI у экспериментальных животных препятствует тромбообразованию, уменьшает частоту развития ДВС-синдрома и смертность при септическом шоке.

Молекулярные основы дефицита TFPI до настоящего времени остаются полностью не раскрытыми. Ген TFPI локализуется в хромосоме 2. На сегодня выявлено 7 мутаций TFPI: замены в промоторе гена С399Т и Т287С, замена С33Т в интроне 7, Т384С в экзоне 4, которая, однако, не приводит к замене аминокислоты в молекуле TFPI, мутация Т536С (Pro151Leu) в экзоне 6 и G847A (Val264Met) в экзоне 9 [Almasy L. et al., 2005].

Возможно, причинами дефицита TFPI могут быть нарушения его созревания (под влиянием протеолитической деградации) или экспрессии на поверхности эндотелия. Однако до сих пор связи мутаций TFPI с риском возникновения тромботических осложнений не выявлено. Лишь N. Ameziane и соавт. (2002) обнаружили протективную роль аллеля С33 в отношении венозных тромбозов вследствие повышения уровня TFPI.

Низкий уровень TFPI относится к фактору риска развития тромботических осложнений. При уровне свободного и общего антигена TFPI в плазме менее 10% от нормы риск ТГВ возрастает в 1,7 раза, а при его содержании менее 5% — в 2 раза [Dahm A. et al., 2003]. Уровень TFPI значительно снижается (на 30–40%) при приеме ОК и препаратов ЗГТ, что является одним из возможных механизмов протромботического влияния гормональных препаратов [Hoibraaten E. et al., 2001]. Также низкий уровень TFPI считается фактором риска рецидивирующего ВТЭ [Hoke M. et al., 2005].

Низкий уровень TFPI, по данным С. Duering и соавт. (2004), обуславливает увеличение риска тромбозов и ишемического инсульта у молодых пациентов в 4 раза. При этом у 80% пациентов с низким уровнем TFPI отмечается слабый ответ на лечение эноксапаринном.

Интересные данные были получены в экспериментальных исследованиях, изучающих наследование одновременно нескольких тромбофилических мутаций. Так, мыши с гомозиготным дефицитом TFPI умирают в раннем эмбриональном периоде, тогда как выживаемость гетерозигот не отличается от немутантных особей. Кроме того, нежизнеспособными оказываются особи, гомозиготные по FV Leiden и одновременно имеющие гетерозиготный дефицит TFPI.



Интересно, что при этом мыши, гетерозиготные по обеим мутациям или при сочетании гомозиготного дефицита TFPI с гетерозиготной или гомозиготной формами мутации FV Leiden, развиваются нормально [Ginsburg D. et al., 2005]. Таким образом, интересным представляется дальнейшее изучение влияния дефицита TFPI и его сочетания с другими аномалиями гемостаза на процессы имплантации и эмбрионального развития.

### 3.2.8. Дефицит протеина Z

Протеин Z представляет собой одноцепочечный витамин K-зависимый гликопротеин (Mr 62 кДа), синтезируемый в гепатоцитах и выполняющий антикоагулянтную функцию. В процессе синтеза он, как и другие витамин K-зависимые протеиназы плазмы, подвергается  $\gamma$ -карбоксилированию, которое является необходимым этапом для приобретения функциональной активности. Строение молекулы протеина Z сходно со строением других витамин K-зависимых протеинов плазмы, однако в отличие от них протеин Z не обладает серин-протеиназной активностью, предположительно из-за отсутствия аминокислотных остатков His и Ser (компонентов каталитической триады) в серин-протеиназном домене.

Протеин Z образует комплекс с протеин Z-зависимым ингибитором протеиназ (ZPI) и  $Ca^{2+}$  на фосфолипидной поверхности и участвует в инактивации фактора Ха. Таким образом, основная функция протеина Z — ограничение коагуляционного ответа. Протеин Z-зависимый ингибитор представляет собой плазменный гликопротеин (Mr 72 кДа), принадлежит к семейству серпинов и значительно усиливает инактивацию фактора Ха под действием протеина Z.

На настоящий момент обнаружено 2 мутации протеина Z, обуславливающие развитие ВТЭ. Так, у ряда пациентов с тяжелым спонтанным ВТЭ обнаруживается лишь дефицит протеина Z, при отсутствии других тромбофилий [Souri M. et al., 2005]. Замена «G->C» во 2-м экзоне гена протеина Z приводит к замене «Glu30» на «Gln». «Glu30» является одним из 13 участков, подвергающихся  $\gamma$ -карбоксилированию. При наличии этой мутации нарушаются процессы секреции протеина Z из синтезирующих клеток. При этом уровень протеина Z в плазме снижается до 15% от нормы.

Замена G79A в интроне F также приводит к снижению уровня протеина Z и формированию протромботического фенотипа. Выявлена также связь между

дефицитом протеина Z и артериальными тромбозами [Fedi S. et al., 2003]. Так, уровень протеина Z ниже 5% от нормы (565 нг/мл) ассоциируется с увеличением риска острого коронарного синдрома в 3,3 раза. Интересно, что у курящих риск острого коронарного синдрома при наличии дефицита протеина Z значительно возрастает по сравнению с группой контроля (в 10 раз).

Дефицит протеина Z в комбинации с мутацией FV Leiden ассоциируется с более ранним развитием тромбозомболических осложнений [Kemkes-Matthes et al., 2005].

Интересно, что у мышей с дефицитом протеина Z и мутацией FV Leiden наблюдаются значительная задержка роста во внутриутробном периоде и высокая летальность от тромботических осложнений в интранатальном периоде или сразу после рождения [Yin Z.F. et al., 2000]. Однако изолированный дефицит протеина Z на выживаемость мышей не влияет. Показано, что уровень протеина Z, как и PC и PS, значительно ниже у новорожденных. Таким образом, дефицит протеина Z наряду с дефицитом PS и PC может играть роль в развитии фульминантной пурпуры и ДВС-синдрома. Кроме того, уровень протеина Z значительно снижается при терапии непрямыми антикоагулянтами и, таким образом, протеин Z участвует в патогенезе кожных некрозов при их применении.

Недавно были обнаружены мутации в еще одном компоненте системы гемостаза, обуславливающие склонность к тромбозам [Water N. et al., 2004]. В результате генетического анализа было обнаружено 16 вариантов полиморфизма гена ингибитора протеина Z. У пациентов с тромбозами ( $n = 250$ ) мутации ингибитора были выявлены в 4,4 раза чаще, чем в контрольной группе. Таким образом, при наличии дефицита этого фактора риск развития тромбозов повышается в 6 раз.

### 3.3. Дефекты системы фибринолиза

Разнообразные нарушения в системе фибринолиза могут быть причиной тромботических или, наоборот, геморрагических осложнений. Среди генетических причин снижения фибринолитической активности выделяют дефекты плазминогена, t-PA, фактора XII, PAI-1, а также повышение уровней ингибиторов фибринолиза —  $\alpha_2$ -антиплазмина,  $\alpha_2$ -макрोगлобулина,  $\alpha_1$ -антитрипсина. Снижение фибринолитической активности наблюдается при ТГВ, приеме ОК, при оперативных вмешательствах, травмах, сахарном

диабете, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, инфаркте миокарда, злокачественных заболеваниях, инфекциях.

В 1990-е годы в связи с прогрессом в понимании молекулярных механизмов тромбофилии стала выясняться роль различных форм тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромботических осложнений, но и в структуре репродуктивных потерь, обусловленных невынашиванием беременности, гестозами, ПОНРП. Интересно, что при осложненной беременности в 80% случаев выявляются дефекты фибринолиза [Greeg I.A. et al., 2003]. Патогенез большинства осложнений связан с нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, плацентации. Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляют собой многоступенчатый процесс эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, который нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания. С точки зрения влияния тромбофилии, среди наиболее ярких примеров выделяют полиморфизм PAI-1 и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза с повышением уровня PAI-1 и гиперфибриногемией, а также гипофибринолиз при АФС.

Ранние преэмбрионические потери в основном связаны с дефектами имплантации плодного яйца. Процесс имплантации начинается на 6-й день после овуляции и представляет собой не односторонний процесс активной инвазии, а своеобразный энзиматический «обмен» между бластоцистой и эндометрием, для которого необходима гормональная стимуляция и определенная «зрелость» эндометрия.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1, TF и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов (t-PA и u-PA), а также металлопротеиназа матрикса и вазоконстриктора — эндотелина. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, процессов в экстрацеллюлярном матриксе и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта.

Со своей стороны, бластоциста синтезирует t-PA и u-PA и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их излишний синтез, в свою очередь, регулируется хорионическим гонадотропином. «Дозированное» разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, выделяемых бластоцистой. Клетки

эндометрия, которые содержат определенное количество экстравазкулярного фибрина, не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы «отодвигаются» посредством «контактного ингибирования». Освободившееся место занимает эмбрион.

Эта фаза процесса имплантации носит название «аваскулярной», или иначе — «гистиотрофной». Следует отметить, что это наиболее уязвимая фаза имплантации: часто такие факторы, как вирусы, токсины, антитела и др., могут непосредственно влиять на полноценность имплантации.

В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Если при этом еще имеет место и циркуляция АФА, то это усугубляет ситуацию. Антифосфолипидные антитела многосторонне (напрямую или опосредованно) влияют на процесс имплантации и раннее эмбрионическое развитие. Эффекты АФА чрезвычайно многообразны в отличие от изолированной формы генетической тромбофилии, что обусловлено, по-видимому, большой гетерогенностью АФА. Повышая экспрессию PAI-1 и TF, АФА усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. Повреждающее действие способно осуществляться АФА еще несколькими путями: под их влиянием изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона; нарушается слияние синцития; подавляется продукция хорионического гонадотропина; усиливаются тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания.

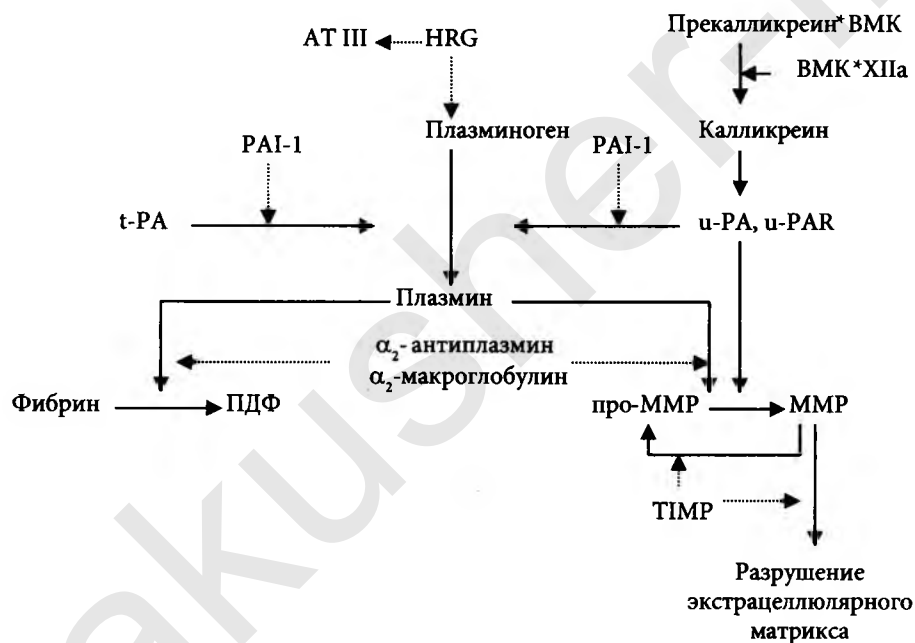
Именно поэтому наиболее неблагоприятен прогноз при сочетании АФС с генетической тромбофилией. В таких случаях протромботическая тенденция становится непропорционально выше и реализация возможна не только в форме тромботического поражения микроциркуляции и СПП, но и в форме макротромбозов. Неполноценная инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий ведут к нарушению плацентарной перфузии. При этом недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет «эндотелиальный» феномен гестоза, что подразумевает эндотелиальный генез развивающихся

при этом нарушений. Эти механизмы также позволяют объяснить неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФА. В ряде случаев у пациенток с диагнозом бесплодия могут иметь место ранние преембрионические потери, которые клинически маскируются нерегулярным менструальным циклом. Если же рассматривать этот вопрос в контексте неудач ЭКО, то, с нашей точки зрения, помимо неучета тромбофилии, дополнительную негативную роль играет вспомогательная терапия с массивной гормонотерапией, которая усугубляет тромбофилическое состояние.

### 3.3.1. Дефицит плазминогена

Плазминоген представляет собой плазменный предшественник плазмина — сериновой протеиназы, обеспечивающей протеолитическую деградацию фибрина. Среди всех компонентов фибринолитической

системы плазминоген был выделен первым Wiman в 1977 г. Концентрация плазминогена в плазме крови составляет 200 мг/л и является самой высокой по сравнению с другими компонентами фибринолитической системы. Несмотря на то что плазмин может участвовать в деградации фибрина и фибриногена, t-PA активирует плазмин-зависимый фибринолиз только в присутствии фибрина (схема 3.12). Состоит плазминоген из 790 аминокислотных остатков (Mг 92 кДа). В структуре плазминогена выделяют N-концевой участок, 5 kringle-доменов, обеспечивающих взаимодействие плазминогена с фибрином и  $\alpha_2$ -антиплазмином, и серин-протеиназный домен. Эндотелиальным рецептором плазминогена служит аннексин II — протеин с Mг 40 кДа, являющийся также рецептором для t-PA. Активация плазминогена происходит вследствие протеолиза связи «Arg561Val», при этом образуются тяжелая и легкая цепь, связанные двумя дисульфидными связями.



Условные обозначения:

АТ III — антитромбин III

ВМК — высокомолекулярный кининоген

ПДФ — продукты деградации фибрина

PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1

TIMP — тканевой ингибитор матриксных протеиназ

HRG — гликопротеин, богатый гистидином

MMP — матриксные металлопротеиназы

t-PA — тканевой активатор плазминогена

u-PA — урокиназный активатор плазминогена

u-PAR — рецептор u-PA

Схема 3.12. Регуляция системы фибринолиза

Таблица 3.3

## Генетические причины дефицита плазминогена

Мутация	Активность плазминогена, %	Локализация мутации	Клинические проявления
Tochigi I	69	Ala601Thr	ТГВ, ТЭЛА
Tochigi II	50	Ala601Thr	Бессимптомно
Nagoya I	50	Ala601Thr	Бессимптомно
Paris I	45	Активный центр	ТЭЛА
Chicago I	41	Нарушение связывания с t-PA	ТГВ
Chicago II	88	То же	ТГВ
Chicago III	80	»	ТГВ
Frankfurt I	78	Активный центр	ТГВ, ТЭЛА
Tokyo	10–20	То же	Тромбоз подключичной вены
San Antonio	58	Нарушение активации под действием t-PA	ТГВ, ТЭЛА

*Примечание:* ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; t-PA — тканевой активатор плазминогена.

Было выделено два полиморфных аллеля плазминогена (плазминоген-1 — А и плазминоген-2 — В). В европейской популяции в большей степени распространен аллель 1,А (70%), а на востоке аллель 1,А доминирует (96%).

Ген плазминогена был выделен Malinowski в 1984 г. Он локализуется в 6-й хромосоме и кодирует зрелый протеин, лидирующую последовательность, а также включает некодирующие последовательности 5' и 3'. Организация участка гена плазминогена, кодирующего легкую цепь молекулы, сходна с такой же последовательностью в генах t-PA, урокиназы и фактора XII. Обнаружено два псевдогена плазминогена, на 95% гомологичных нормальному гену. Синтезируется плазминоген в гепатоцитах.

Уровень плазминогена колеблется в популяции от 0,79 до 1,36 мг/мл. Содержание плазминогена уменьшается с возрастом, причем только у женщин. У новорожденных уровень плазминогена составляет 50% от нормы. По данным G. Dolan и соавт. (1994), снижение уровня плазминогена выявляется у 2,7% (у 20 человек из 572) здоровых доноров, при этом ни у одного из них не обнаружено развития тромботических осложнений. У мышей с гомозиготным дефицитом плазминогена развивается яркая клиническая картина тромбозов. Интересно, что при наличии одновременно дефицита плазминогена и фибриногена тромботические осложнения проявляются значительно реже. Таким образом, можно сделать вывод о ключевой роли плазминогена в регуляции именно процессов фибринолиза.

Наследственный дефицит плазминогена — достаточно редкое явление. Наследуется дефект аутосомно-

доминантно. Выделяют две формы дефицита плазминогена: дефицитарная форма (когда снижаются как антигенный уровень, так и активность плазминогена) и тип 2 (если уменьшается активность плазминогена при сохранении его нормального уровня). Среди наиболее частых клинических проявлений дефицита плазминогена выделяют ТГВ, ТЭЛА и тромбофлебиты, в то время как артериальные тромбозы весьма редки. Тромбозы преимущественно развиваются в возрасте 20–30 лет.

Распространенность дефицита плазминогена в популяции составляет 0,29%, а у молодых пациентов с идиопатическими ТГВ он встречается в 2–3% случаев. Для развития тромбозов в большинстве наблюдений необходимо воздействие других провоцирующих факторов (оперативное вмешательство, беременность, прием ОК). Гомозиготный дефицит плазминогена был описан у 3 больных. При этом отмечалось развитие конъюнктивита с массивным отложением фибрина на венозной стенке, вовлечение слизистых оболочек рта и носоглотки, трахеобронхиального дерева и женской половой системы, однако ни у одного из этих пациентов не отмечалось развития тромбозов.

На настоящее время известен целый ряд мутаций, ответственных за развитие дефицита плазминогена (табл. 3.3).

### 3.3.2. Дефекты тканевого активатора плазминогена

Активаторы плазминогена играют важную роль в регуляции фибринолитической системы и теоретически их дефицит должен предрасполагать к разви-

тию тромбозов вследствие снижения уровня активного протеолитического энзима — плазмина.

Впервые наследственный дефицит t-PA описал Johansson в 1978 г., когда у членов одной семьи, страдающих ТГВ, выявил сниженный уровень активаторов плазминогена. Тип наследования дефекта — аутосомно-доминантный. Существует гипотеза, что в основе наследственного дефицита активаторов плазминогена лежит наследственное повреждение сосудистой стенки с нарушением высвобождения активаторов плазминогена.

t-PA представляет собой сериновую протеиназу (M<sub>r</sub> 70 кДа), синтезирующуюся в эндотелии. Его активность значительно стимулируется под влиянием фибрина, что и определяет способность t-PA лизировать фибриновые сгустки. Время полужизни t-PA в плазме составляет 3,5 мин. Он быстро удаляется из плазмы за счет захватывания клетками печени как PAI-1-зависимым путем, так и вследствие PAI-1-независимого механизма при участии рецепторов липопротеинов низкой плотности и α<sub>2</sub>-макроглобулина. Попадая в плазму крови, t-PA практически сразу ингибируется PAI-1, а так как концентрация PAI-1 превышает таковую у t-PA, то t-PA оказывается практически полностью связанным с PAI-1. Таким образом, активность t-PA не коррелирует с его антигенным уровнем.

ДНК t-PA кодирует лидирующую последовательность, зрелый протеин, 5'- и 3'-некодирующие последовательности. Локализуется ген t-PA в 8-й хромосоме. Экспрессия гена t-PA возрастает под влиянием фолликулостимулирующего гормона, тромбина, эндотоксина, сосудистого эндотелиального фактора роста, глюкокортикоидов.

В эксперименте показано, что у мышей с дефектами генов t-PA и u-PA повышается частота развития тромбозов при введении эндотоксина. Сниженный уровень t-PA считается фактором риска ССЗ. По данным когортного исследования А. Niessner и соавт. (2003), длившегося более 10 лет и включавшего 141 пациента с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий, низкий уровень t-PA-антигена ассоциируется с риском развития инфаркта миокарда.

В экспериментальном исследовании М.Т. Sartori и соавт. (2003) было показано влияние полиморфизма делеция/вставка (I/D) Alu-последовательности в интроне 8-го гена t-PA на секрецию t-PA. После искусственно воспроизведенной венозной окклюзии уровень антигена t-PA был достоверно выше у носителей аллеля I, нежели аллеля D, что свидетельствует

о влиянии D-варианта полиморфизма гена t-PA на уровень его секреции. Однако связи этого варианта полиморфизма гена t-PA с риском развития инфаркта миокарда и инсульта выявлено не было. Так, Р. Ridker и соавт. (1997) в широкомасштабном когортном исследовании, включавшем 1500 человек, не выявили увеличения риска инфаркта миокарда у носителей полиморфизма «Alu-I/D», а С. Bang и соавт. (2001) в исследовании случай–контроль не обнаружили разницы в частоте этого полиморфизма в группе пациентов с инсультами по сравнению с контрольной группой. Кроме того, полиморфизм «Alu-I/D» t-PA не повышает риск ВТЭ, как впервые возникающего, так и рецидивного [Oguzulgen I.K. et al., 2005].

### 3.3.2.1. Полиморфизм ингибитора активатора плазминогена PAI-1

Повышение уровня ингибиторов активатора плазминогена также относят к одному возможному механизму снижения активности плазминовой системы. Ингибитор активатора плазминогена PAI-1 представляет собой гликопротеин с M<sub>r</sub> 52 кДа и принадлежит к семейству серпинов. Он синтезируется в гепатоцитах, эндотелии, гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Кроме того, PAI-1 содержится в α-гранулах тромбоцитов в неактивном состоянии, однако при активации тромбоцитов в плазму поступают большие количества активного PAI-1.

PAI-1 обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активатора плазминогена в плазме крови и тем самым играет важную роль в регуляции фибринолиза. Вне эндотелиальной поверхности PAI-1 моментально переходит в латентную форму, не способную блокировать фибринолиз. Концентрация антигена PAI-1 в плазме составляет 6–80 нг/мл. Существование стабильной формы PAI-1 обеспечивается за счет его связи с витронектином, который способствует связыванию PAI-1 с поврежденными участками эндотелия. ДНК PAI-1 была выделена из эндотелиоцитов пупочной вены и клонирована D. Ginsburg в 1986 г. ДНК PAI-1 кодирует 23 ак гидрофобного лидирующего пептида и 379 ак зрелого пептида. Ген PAI-1 находится в 7-й хромосоме.

В настоящее время варианты полиморфизма гена PAI-1, а точнее специфические аллели, связывают с повышением концентрации PAI-1 в плазме. К ним относятся Hind III (полиморфизм в рестрикционном участке гена), (CA)<sub>n</sub> (полиморфизм, связанный с повторяющимся CA-динуклеотидом) и единичная

нуклеотидная замена или делеция (полиморфизм «4G/5G») в промотерном участке гена.

Генотип 1/1 Hind III ассоциируется с более высокой концентрацией PAI-1, чем генотип 2/2. Уменьшение повторяющихся динуклеотидных аллелей (меньше восьми) также сопровождается повышением концентраций PAI-1 в плазме.

Наиболее частый полиморфизм 4-гуанодина («4G/5G») в промоторе PAI-1 ассоциирует с повышенной PAI-1 активностью. При гомозиготном носительстве 4G-аллеля отмечается более высокая активность PAI-1, чем у гетерозигот или гомозигот по 5G-аллелю. Это связано с тем, что только при наличии аллеля 5G в промоторном участке гена PAI-1 возможно его связывание с ингибитором транскрипции. Иначе говоря, вариант «4G/4G» ассоциируется с наибольшей активностью PAI-1, а вариант «5G/5G» — с нормальной или низкой активностью PAI-1. Частота полиморфизма PAI-1 в общей популяции достигает 20%. При варианте «4G/4G» уровень PAI-1 повышается на 25%.

Недавно была обнаружена крайне интересная закономерность: от генотипа PAI-1 зависит его регуляция липопротеином(а) и ЛПНП на уровне транскрипции. Кроме того, PAI-1 обладает способностью повышать продукцию ТТГ и снижать уровень ЛПВП. При этом аллель 4G ассоциируется с более высоким уровнем ТТГ и низким ЛПВП по сравнению с носителями аллеля 5G. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что полиморфизм PAI-1 может являться ключевой причиной сосудистых заболеваний, обуславливая состояние гиперкоагуляции, гиперлипидемии, смещение баланса в пользу атерогенных липопротеинов.

Механизмы, влияющие на секрецию PAI-1, остаются недостаточно изученными. Помимо генетических факторов, ряд приобретенных факторов также влияет на уровни PAI-1 в плазме. Следует помнить, что причинами приобретенного увеличения уровня PAI-1 могут быть глюкоза, инсулин, липополисахарид, IL-1, TNF- $\alpha$ , глюкокортикоиды, ангиотензин II. Аполипротеин-B-содержащие липопротеиновые частицы, такие как «нагруженные» триглицеридами ЛПНП и окисленные ЛПНП, также стимулируют продукцию PAI-1 в культуре человеческих эндотелиальных клеток. Регуляция секреции PAI-1 под действием липопротеинов очень низкой плотности эндотелиальными клетками и гепатоцитами осуществляется с участием специфических ЛПНП-рецепторов. Кроме того, отмечается обратная зависимость между уровнем тестостерона с концентрациями инсулина, ЛПВП, холестерина и PAI-1 у мужчин. В результате

экспериментальных исследований с моделированием мутаций в области промотора гена PAI-1 было показано, что его продукция регулируется на уровне транскрипции.

Интересно, что продукция PAI-1 увеличивается под действием важнейшего маркера системного воспалительного ответа — С-реактивного белка, особенно в присутствии повышенного уровня глюкозы. Такая закономерность была выявлена у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, атеросклерозом. Эти сведения доказывают ключевую роль процессов воспаления и их связь с процессами коагуляции при данных патологиях.

### 3.3.2.2. Клинические проявления, связанные с полиморфизмом PAI-1

Доказана роль PAI-1 в патогенезе артериальных и венозных тромбозов. PAI-1 обладает способностью накапливаться в фибриновых сгустках в концентрации, в 500 раз превышающей его уровень в плазме. Это приводит к стабилизации сгустка и увеличению резистентности к фибринолизу. Снижение фибринолитической активности обнаруживается у 35% пациентов с ТГВ.

Особое место среди всех тромбофилических состояний занимают послеоперационные ТГВ, при которых часто отмечается повышение уровня PAI-1 как белка острой фазы, что в условиях предшествующей генетически обусловленной или приобретенной (АФС и пр.) тромбофилии приводит к т.н. «фибринолитическому срыву». У пациентов с повышенным уровнем PAI-1 до операции достоверно выше риск развития ТГВ.

В настоящее время считается, что повышение уровня PAI-1 служит маркером высокого риска развития инфаркта миокарда. Эта закономерность особенно четко выявляется у лиц сравнительно молодого возраста (40–55 лет). Несомненно, что при наличии дополнительных факторов (других генетических дефектов или циркуляции АФА, сахарного диабета, ожирения и др.) риск как артериальных, так и ВТ у пациентов с повышенным уровнем PAI-1 увеличивается.

Крайне интересно, что в последние годы обнаружена ассоциация между полиморфизмом PAI-1 и т.н. *метаболическим синдромом*, или *синдромом X*. Первоначально в понятие «метаболический синдром» входили инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или инсулинонезависимый сахарный диабет, вис-

церальный тип ожирения, артериальная гипертензия и дислипидемия (гипертриглицеридемия и снижение ЛПВП). Впоследствии были выявлены другие эссенциальные составляющие метаболического синдрома: гиперурикемия, гиперплазминогенемия и повышение концентрации PAI-1 в плазме.

Согласно рекомендациям Национального института здоровья США, для постановки диагноза «метаболический синдром» достаточно наличия любых трех из перечисленных признаков: окружность талии > 102 см (для мужчин), > 88 см (для женщин); уровень триглицеридов > 150 мг/дл; ЛПВП < 40 мг/дл (для мужчин), < 50 мг/дл (для женщин); уровень артериального давления > 130/85 мм рт. ст.; уровень глюкозы плазмы натощак > 110 мг/дл.

Источником PAI-1 в условиях инсулинорезистентности может быть жировая ткань, в основном стромальные клетки висцеральной жировой ткани, этот факт также объясняет повышение PAI-1 при метаболическом синдроме. Висцеральная жировая ткань считается одним из ведущих факторов, инициирующих развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и основных проявлений метаболического синдрома. Как показали исследования последних лет, жировая ткань — это диффузная эндокринная железа, которая обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует целый спектр гормонов и биологически активных веществ (лептин, ангиотензин II, цитокины, TNF- $\alpha$ , PAI-1), которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в т.ч. инсулинорезистентности.

Другой нозологией, также ассоциирующейся с повышением концентрации PAI-1 в плазме, считается сахарный диабет 2-го типа. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста типа 1 влияют на синтез PAI-1 и обладают синергичным эффектом на экспрессию PAI-1. Повышение уровня PAI-1, кроме того, ассоциируется с сахарным диабетом. Эти результаты свидетельствуют в пользу гипотезы, согласно которой гиперинсулинемия может нарушать фибринолитическую активность и тем самым способствовать развитию атеросклероза. В настоящее время стало известно, что подавление фибринолиза в условиях инсулинорезистентности также обусловлено повышением уровня другого ингибитора фибринолиза — TAFI. У пациентов с сахарным диабетом отмечается высокая резистентность к тромболитической терапии при инфаркте миокарда или периферической артериальной окклюзии. К основным причинам резистентности относятся высокий уровень PAI-1 и высокая агрегационная активность тромбоцитов.

В условиях физиологической нормы уровень PAI-1 «подчиняется» циркадным ритмам — с повышением концентрации в поздние утренние часы. Это коррелирует с большей частотой развития инфарктов миокарда, инсультов и внезапной смерти в основном в это время суток. Однако такой циркадный ритм нарушается у пациентов с сахарным диабетом. Характерно, что и инфаркты у них развиваются чаще в утренние часы.

В недавнем исследовании P. Wiklund и соавт. (2005) по типу случай-контроль было показано, что полиморфизм PAI-1 «4G/5G» — независимый фактор риска развития инсульта. При гомозиготном носительстве аллеля 4G риск инсульта повышается в среднем в 2 раза по сравнению с пациентами, у которых эта мутация отсутствует. Эти данные были подтверждены в исследовании по типу случай-контроль C.O. Bang и соавт. (2001), в котором риск развития инсульта был в 3 раза выше при наличии варианта 4G/4G полиморфизма PAI-1.

PAI-1 обладает множеством различным эффектов и оказывает влияние на процессы атеросклероза, образования неоинтимы, эмбриогенеза, опухолевой пролиферации и прогрессии [Agirbasli M. et al., 2005].

Относительно функционирования системы гемостаза у онкологических больных следует отметить, что в большинстве случаев имеет место ее активация, сопровождающаяся в т.ч. активацией фибринолиза с повышением уровня t-PA и u-PA и снижением PAI-1, что, возможно, является компенсаторной реакцией. В то же время повышение уровня PAI-1 в плазме и опухолевой ткани — плохой прогностический признак при раке молочной железы, простаты и легких.

В контексте повышенного тромбогенного риска PAI-1 обладает по меньшей мере двойным эффектом. С одной стороны, нарушается активация плазминогена и тем самым риск тромбоэмболических осложнений также повышается. С другой стороны, PAI-1 ингибирует апоптоз, а, как стало недавно известно, апоптозные клетки представляют фосфолипидные матрицы, необходимые для формирования протромбиназного комплекса и, следовательно, образования тромбина. Таким образом, повышение концентрации PAI-1 косвенно должно снижать тромбогенный эффект опухолевых клеток. Увеличение PAI-1 у онкобольных считается своеобразным маркером подавления апоптоза и, следовательно, дальнейшего роста и распространения опухолевых клеток, а также



указывает на рост тромбоопасности (так как помимо подавления фибринолиза присутствует активация коагуляционного каскада и тромбоцитарной активности). Возможно, у пациентов с генетическим полиморфизмом PAI-1 «4G/4G» риск как более быстрого развития злокачественных новообразований, так и тромбоэмболических осложнений также выше.

Тромбоэмболизм относится к основной причине преждевременной смерти онкологических больных. Этому способствует множество тромбогенных факторов, среди которых повышение экспрессии TF и опухолевого прокоагулянта (цистеиновая протеаза, прямо активирующая фактор X) опухолевыми клетками. Поэтому для предотвращения тромбозов необходим адекватный фибринолитический ответ. Таким образом, определение уровня ингибиторов фибринолиза (в частности PAI-1) может играть большое значение для прогнозирования повышения тромботического риска у онкобольных.

Не следует также забывать, что в клинических условиях наряду с нарушенным фибринолизом могут присутствовать множество других факторов, когда гипофибринолиз выступает в роли дополнительного «тромбогенного» фактора. Так, в конце беременности и в особенности в пуэрперии уровни PAI-1 и PAI-2 значительно повышаются. Поэтому если у женщины изначально имеется какой-либо тромбофилический дефект (генетический, как полиморфизм PAI-1 «4G/G» или FV Leiden, или сочетание нескольких генетических дефектов), то риск тромбоэмболизма очень высок. Другой важной причиной может быть АФС, поскольку антитела к аннексину II (рецептору для t-PA) могут дополнительно угнетать фибринолиз наряду с другими протромботическими эффектами, присущими АФА.

Таким образом, риск тромбоэмболизма значительно увеличивается при сочетании повышенных концентраций PAI-1 (в т.ч. обусловленных «4G/5G»-полиморфизмом) с другими генетическими и приобретенными факторами риска тромбоза.

К другим причинам приобретенных дефектов фибринолиза относится целый ряд состояний, при которых снижается уровень t-PA: язвенный колит и болезнь Крона, гистиоцитоз X и фиброзирующий альвеолит, рак молочной железы. Снижение уровня t-PA отмечается у курящих женщин, принимающих ОК. Характерно, что при приеме эстроген-содержащих ОК снижается ингибция активатора плазминогена, в то время как при физиологически протекающей беременности она возрастает.

### 3.3.3. Связь полиморфизма гена PAI-1 с гинекологической и акушерской патологией

Поскольку PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а его повышенный уровень обуславливает формирование тромбофилического состояния, это ставит определенные трудности при ведении пациентов с инсулинорезистентностью и высоким уровнем PAI-1 не только в кардиологической или хирургической, но и в акушерско-гинекологической практике. При увеличении содержания PAI-1 повышаются риски ранних и поздних выкидышей, развития тяжелых гестозов, отслойки плаценты, не говоря об опасности возникновения тромботических осложнений, которая присутствует в течение всего гестационного процесса.

В гинекологической практике высокий уровень PAI-1 важен с точки зрения назначения гормональных препаратов (ЗГТ и ОК). С одной стороны, ЗГТ с использованием физиологических доз эстрогенов ассоциируется с повышением уровня t-PA и снижением PAI-1, что свидетельствует об активации фибринолитической системы. С другой стороны, доказано, что эстрогены в фармакологических дозах и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, применяемые у онкологических больных, ассоциируются с повышенным риском тромбоэмболических проявлений, особенно в комбинации с химиотерапией. Роль фибринолитической системы при этом менее ясна.

Крайне интересно, что в последние годы обнаружена ассоциация между метаболическим синдромом, который классически сопровождается инсулинорезистентностью, висцеральным ожирением, гипертензией и дислипидемией, и повышенным уровнем PAI-1. Кроме того, выявление связи между метаболическим синдромом и основными формами акушерской патологии стало предметом глубокого изучения как в нашей стране, так и за рубежом.

На фоне ожирения и при наличии метаболического синдрома у женщин довольно часто наблюдаются нарушения менструально-овариальной функции и бесплодие. Имеется прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью овариальных нарушений, сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы и снижающейся кратностью беременностей при алиментарном ожирении. В случае наступления беременности врачи сталкиваются с рядом осложнений: угроза прерывания беременности, нередко гипотрофия плода, переносная беременность, развитие гестозов, вплоть



до тяжелой формы эклампсии и гибели плода. Также это осложнения и в родах, и в послеродовом периоде: нарушения родовой деятельности, дистоция плечиков при фетальной макросомии, кровотечения в родах и послеродовом периоде, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод, высокая частота оперативных вмешательств и индукции родов. Нередко приходится осуществлять родоразрешение путем операции кесарева сечения, при этом высока частота репродуктивных потерь. По данным ряда авторов, соответствующие увеличения АД, ИМТ и липидов вне беременности характерны для метаболического синдрома и могут быть важными сенсibiliзирующими факторами в патогенезе преэклампсии.

На сегодняшний день синдром поликистозных яичников — наиболее частая эндокринная патология, встречающаяся у 15% женщин репродуктивного возраста, у 73% женщин с ановуляторным бесплодием и у 85% женщин с гирсутизмом. СПКЯ — гетерогенная патология, характеризующаяся ожирением, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, нарушением гонадотропной функции, увеличением размеров яичников и особенностями их морфологической структуры. В начале 80-х годов XX в. появились данные о метаболическом синдроме у женщин с СПКЯ, который способствует развитию инсулиннезависимого сахарного диабета, атеросклероза и ССЗ. Причем эти заболевания у женщин с СПКЯ манифестируют в относительно молодом возрасте — в 30–40 лет.

Прогресс в области теоретической и практической гемостазиологии позволил по-новому взглянуть на проблему бесплодия у пациенток с СПКЯ, особенно у женщин с метаболическим синдромом и СПКЯ. Генетические формы тромбофилии очень распространены и весьма характерны для метаболического синдрома. Следует отметить, что у женщин с СПКЯ и инсулинорезистентностью отмечается достоверно чаще полиморфизм гена PAI-1 «675 4G/4G», что дополнительно обуславливает повышение уровня PAI-1 и риск сосудистых заболеваний (в первую очередь атеросклероза, тромбозов и тромбоэмболии). Наличие генетических форм тромбофилии, особенно их сочетание с АФС, однонаправленность действия различных форм тромбофилии может быть причиной клинически не диагностированных ранних преэмбрионических потерь. Характерно, что у женщин с гомозиготным полиморфизмом PAI-1 «4G/4G», СПКЯ и/или метаболическим синдромом имеет место значительное повышение уровня PAI-1. Это важное наблюдение

позволяет предположить, что, возможно, в патогенезе бесплодия (а точнее часто нераспознанных преэмбрионических потерь) при СПКЯ и метаболическом синдроме, помимо эндокринных причин, крайне важную роль играет наличие высокого уровня PAI-1.

Нами были первично обследованы 54 женщины с СПКЯ и метаболическим синдромом в возрасте от 18 до 35 лет [Пшеничникова Т.Б. и др., 2006]. У 50 из них проводилось хирургическое лечение (каутеризация яичников); консервативное лечение оказалось эффективным у 4 человек. В результате обследования в предоперационном периоде мультигенная форма тромбофилии была выявлена у всех 50 женщин (100%). Сочетание мультигенной формы тромбофилии и АФС обнаружено в 40% случаев, а полиморфизм гена PAI-1 выявлен у 92% пациенток ( $n = 46$ ). Интересно, что у женщин с большим ИМТ достоверно чаще определялась гомозиготная форма мутации PAI-1. Также выявлялись мутации (MTHFR C677T — у 30 обследованных (60%), FV Leiden — у 27 пациенток (54%), протромбина G20210A — в 0% случаев), полиморфизмы («807 C/T» в гене GPIa тромбоцитов — у 37 (74%), «I/D» в гене t-PA — у 36 (72%), «455G/A» в гене фибриногена — у 33 (66%), «1565 T/C» в гене гликопротеина GPIIb тромбоцитов — у 21 (42%), «1166 A/C» в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа — у 15 (30%), «I/D» в гене АПФ — у 18 пациенток (36%)).

Традиционно фактором бесплодия до последнего времени у женщин с СПКЯ считались лишь гормональные причины. Данные о высокой корреляции между полиморфизмом PAI-1 4G/5G и инсулинорезистентностью, которая часто сопровождает СПКЯ, позволяют сделать вывод о том, что основной фактор бесплодия у таких женщин — клинически не диагностированные скрытые тромбофилии, которые приводят к ранним преэмбрионическим потерям. В то же время с учетом «тромбофилической составляющей» открываются новые резервы оптимизации ведения женщин с СПКЯ, направленные на устранение тромбофилии как дополнительного (а в ряде случаев, возможно, основного) фактора бесплодия включением противотромботических препаратов. Учитывая рассмотренное ранее, мы считаем необходимым проведение скрининга на наличие скрытой тромбофилии (приобретенная и генетические формы) у женщин с СПКЯ, метаболическим синдромом и бесплодием в анамнезе. Это позволит оптимизировать принципы ведения этих женщин для восстановления их репродуктивного здоровья. Учитывая «тромбофилическую составляющую» бесплодия у женщин с СПКЯ и метаболическим

синдромом, назначение дифференцированной анти-тромботической терапии (НМГ), фолиевой кислоты (при наличии мутации MTHFR C677T, гипергомоцистеинемии), антиоксидантов считается патогенетически обоснованным. Также, зная о том, что наличие мультигенной или комбинированной формы тромбофилии связано с повышенным риском тромбозов и тромбоэмболии, необходимым этапом пред- и послеоперационной подготовки женщин с СПКЯ с реально существующей тромбофилией служит противотромботическая профилактика НМГ.

В акушерской практике ожирение и генетически обусловленная тромбофилия входят в ряд основных факторов риска развития тромбоэмболических осложнений. Принимая во внимание тот факт, что метаболический синдром часто сочетается с тромбофилическими осложнениями, а также роль тромбофилии в акушерской патологии, следует сказать, что женщины с метаболическим синдромом входят в группу высокого риска по развитию разнообразной акушерской патологии.

Обследование 77 пациенток с метаболическим синдромом в возрасте от 25 до 42 лет показало следующую особенность акушерско-гинекологического анамнеза [Пшеничникова Е.Б. и др., 2006].

В анамнезе в 100% случаев имела место акушерская патология в предшествующие беременности:

- ◆ СПП — преембрионические потери, ранние выкидыши в анамнезе (один выкидыш и более, неразвивающаяся беременность до 12 нед.), поздние выкидыши в анамнезе (антенатальная гибель плода, один выкидыш и более после 12 нед., неонатальная смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или фетоплацентарной недостаточности) — составил 84,4% случаев;
- ◆ фетоплацентарная недостаточность в предшествующие беременности — 71,4%;
- ◆ среднетяжелая и тяжелая степень гестоза в предшествующие беременности — 75,3%.

Все обследуемые женщины имели отягощенный наследственный анамнез. Отягощенный семейный анамнез по ожирению был у 52 (67,5%) женщин; по ССЗ (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт) — у 62 (80,5%) обследуемых; по инсулинонезависимому сахарному диабету — у 25 (32,5%); по злокачественным новообразованиям различной локализации — у 11 (14,3%); по варикозному расширению вен нижних конечностей — у 53 (68,8%) обследуемых.

Проведенное нами исследование женщин с метаболическим синдромом показало наличие мультигенной тромбофилии в 100% случаев, особенностью которой явилось превалирование в общей структуре генетических форм тромбофилии полиморфизма «675 4G/5G» гена PAI-1 (92,2%). В 84,5% случаев обнаруживалась гомозиготная форма «4G/4G» мутации гена PAI-1, гетерозиготная форма — в 15,5% случаев.

В контрольной группе у 7 (23,3%) беременных женщин выявлен полиморфизм гена PAI-1, в 100% случаев — только гетерозиготная форма полиморфизма гена PAI-1. Второе место в структуре генетических форм тромбофилии занимает полиморфизм «807C/T» в гене гликопротеина GPIa тромбоцитов (80,5%), 3-е место — полиморфизм в гене t-PA — 77,9%. Далее идут полиморфизм «I/D» в гене АПФ (64,9%), полиморфизм «455 G/A» в гене фибриногена — 62,3%, мутация MTHFR C677T — 61%, полиморфизм «1565 T/C» в гене гликопротеина GPIIb/IIIa тромбоцитов — 51,9%, полиморфизм «1166 A/C» в гене рецептора ангиотензина II типа — 38,9%, мутация FV Leiden — 28,6%, мутация протромбина G20210A — 0% случаев. У 10 (14,3%) женщин с метаболическим синдромом мы выявили сочетание АФС с генетическими формами тромбофилии. В контрольной группе не было обнаружено приобретенной и комбинированной форм тромбофилии.

Генетическое исследование демонстрирует у женщин с метаболическим синдромом генетическую форму гипофибринолиза, которая может играть важную роль в нарушении процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации. Именно этим, а также отсутствием патогенетической терапии можно объяснить наличие СПП, фетоплацентарной недостаточности, гестоза в предшествующие беременности у женщин с метаболическим синдромом. В пользу этого говорит факт благополучного вынашивания беременности при применении патогенетической профилактики НМГ в прегравидарном периоде и в течение всей беременности.

Наличие основных проявлений метаболического синдрома (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение), а также оксидативного стресса и провоспалительного статуса приводит к развитию и прогрессированию эндотелиопатии у лиц с метаболическим синдромом (схема 3.13).

Усугубляет эндотелиопатию протромботический статус — повышенные уровни фибриногена и PAI-1, наличие генетической и/или приобретенной (АФС) форм тромбофилии.



Условные обозначения:

АФА — антифосфолипидные антитела

АФС — антифосфолипидный синдром

РАI — ингибитор активатора плазминогена

HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения

**Схема 3.13.** Патогенез осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом



К ингибиторам фактора XII относятся С1-ингибитор и антитромбин III в присутствии гепарина. Однако возможно ингибирование только свободной формы  $\beta$ -XII, не связанной с мембранной поверхностью. Дополнительный разрыв пептидной связи происходит в легкой цепи с отщеплением 8 аминокислот и образованием зрелого фактора XIIa.

Структура молекулы фактора XII более схожа со строением молекул t-PA и плазминогена, нежели факторов коагуляции, что подтверждает более значимую роль фактора XII для процессов фибринолиза, а не коагуляционного ответа. В состав молекулы фактора XII входят домены фибронектина 1-го и 2-го типа, два EGF-подобных домена, два Kringle-домена и серин-протеиназный домен. Ген фактора XII локализован в 5-й хромосоме и кодирует лидирующую последовательность, зрелый протеин и нетранслируемые области. Экспрессия гена фактора XII активируется под влиянием эстрогенов. Интересно, что фактор XII обладает способностью стимулировать экспрессию IL-1, являющегося важнейшим маркером острофазового ответа и обеспечивающего активацию воспаления и коагуляции.

У пациентов с тяжелым дефицитом FXII отмечается значительное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, однако геморагических осложнений при этом описано не было. Частота гомозиготной формы дефицита фактора XII в общей популяции составляет 1/900. Обнаружены количественная и качественная формы дефицита FXII. При наличии дефицита FXII повышается риск развития как венозных, так и артериальных тромбозов. В 8% случаев дефицит фактора XII определяется у пациентов с ВТЭ и у 20% с артериальными тромбозами [Triprodi A. et al., 2003]. Дефицит фактора XII достоверно чаще выявляется у пациентов с ВТЭ, нежели у здоровых людей [Gallimore M.J. et al., 2004]. Риск венозных тромбозов при дефиците FXII возрастает приблизительно в 5 раз. Инфаркт миокарда при такой аномалии свертывающей системы особенно характерен для людей молодого возраста. Тромбозы развиваются в среднем у 8% пациентов с дефицитом FXII.

Одна из причин дефицита фактора XII — полиморфизм «С46Т» в 5'-нетранслируемой области гена фактора XII. Интересно, что частота этого полиморфизма в восточной популяции составляет 0,27/0,73, а в европейской популяции практически с точностью до наоборот — 0,8/0,2. При этом уровень фактора XII в восточной популяции в среднем ниже, чем у европейцев. Показано, что аллель 46Т ассоциируется со

снижением активности фактора XII и уровня его антигена. Полиморфизм FXII не влияет на уровень его транскрипции в гепатоцитах и стабильность мРНК, однако существенно нарушает процессы трансляции. Это связано с повреждением структуры т. н. *Kozak-последовательности* в мРНК FXII, которая необходима для инициации трансляции белка [Kanaji T. et al., 1998].

В европейской популяции выраженный дефицит фактора XII выявляется у 1,5–3% населения. Эта мутация — важный, независимый предрасполагающий фактор к развитию ВТЭ [Tirado et al., 2003]. Снижение уровня фактора XII в плазме обнаруживается у 9–15% пациентов с ВТЭ [Bertina R.M. et al., 2005]. У носителей мутации 46ТТ риск ВТЭ возрастает в 3 раза, а по последним данным А. Santamaria и соавт. (2003), этот вариант полиморфизма ассоциируется с 4-кратным увеличением риска инсульта. В то же время, по данным Т. Koster и соавт. (1995), умеренное снижение фактора XII (до 57%) не ассоциируется с увеличением риска тромбозов. Весьма интересным представляется тот факт, что при дефиците фактора XII значительно возрастает риск привычного невынашивания беременности [Pauer H.U. et al., 2003]. Это не удивительно, если вспомнить ключевую роль фибринолитической системы в регуляции процессов инвазии трофобласта и имплантации. Таким образом, дефицит фактора XII может быть важнейшим фактором риска развития тромботических осложнений, однако молекулярные основы дефицита фактора XII и их связь с клиническими проявлениями требуют дальнейшего изучения.

И наконец, *дефект урокиназных рецепторов* (u-PAR), а также *дисфибриногенемия* могут служить причиной неадекватного функционирования плазминовой системы вследствие снижения связывания фибриногена, активатора плазминогена или резистентности к плазмину.

Выявлено также несколько случаев развития артериальных и венозных тромбозов при дефиците прекалликреина.

### 3.3.5. Дисфибриногенемии

Фибринопатии, или наследственные дисфибриногенемии, — это генетические нарушения строения молекулы фибриногена, наследуемые в основном по аутосомно-доминантному пути (редко — по неполному рецессивному пути) и представляющие собой гетерогенную группу заболеваний. Впервые дисфибриногенемия была описана Di Imperato и Dettori

в 1958 г. По данным R. Ebert (1994), описавшего и систематизировавшего более 260 известных случаев дисфибриногенемии, 55% больных не имеют каких-либо клинических манифестаций, 25% страдают от различных геморрагических проявлений и 20% имеют склонность к развитию тромбофилий. В большинстве случаев наблюдаются гетерозиготные варианты, гомозиготы выявляются в 5% случаев.

В аномальном фибриногене структурные дефекты могут локализоваться в каждой паре белковых цепей (A $\alpha$ -, B $\beta$ -,  $\gamma$ -цепях), а также в углеводной части молекулы по типу уменьшения или увеличения составляющего ее количества сиаловых кислот. Основная патология свойств и функций фибриногена связана с:

- ♦ нарушением процесса отделения фибринопептидов A (частый дефект), B (редкий дефект) под влиянием тромбина или обоих фибринопептидов (наиболее многочисленная группа фибринопатии);
- ♦ изменением, обусловившим неправильную полимеризацию молекул фибрина;
- ♦ повреждением стабилизации фибрина фактором XIIIa, что приводит к резкому замедлению прошивки  $\alpha$ - и  $\gamma$ -цепей фибрин-мономеров дисульфидными связями;
- ♦ собственно гипофибриногенемией (наблюдается очень редко).

Другими возможными механизмами дисфибриногенемии могут быть нарушение взаимодействия с тромбоцитами, ионами кальция и патология фибринолиза.

Небольшая группа больных имеет также другие дефекты гемостаза, такие как дефицит AT III, PC и мутацию FV Leiden. Дисфибриногенемия, ассоциированная с тромбофилией, развивается вследствие нарушения высвобождения фибринопептидов или дефектной полимеризации. В этой группе больных высокая частота развития тромботических осложнений беременности в виде хронического невынашивания и развития тромбоэмболических осложнений в родах и послеродовом периоде.

При большинстве форм фибринопатии замедляется конечный этап свертывания крови, поэтому лабораторно они диагностируются (хотя и не всегда) с помощью удлинения тромбинового времени свертывания крови или времени свертывания под влиянием тромбоноподобных ферментов из змеиных ядов — рептилазы или яда змеи щитомордника. Характерно также нарушение свертывания не только плазмы больных, но и выделенного из нее очищенного фи-

бриногена, что служит прямым доказательством того, что причина коагуляционных повреждений связана со структурной аномалией молекулы фибриногена. В случае замедления полимеризации фибрин-мономеров патологически изменяются физические свойства сгустка, что ведет к более медленному его формированию на тромбоэластограмме и существенному уменьшению максимальной амплитуды последней.

В ряде случаев отмечается нарушение чувствительности сгустка фибрина к плазмину, поэтому фибринолиз бывает или резко ускоренным, или замедленным, несмотря на нормальное состояние фибринолитической системы. При разных дисфибриногенемиях также могут наблюдаться удлинения протромбинового времени свертывания или АЧТВ, а неспособность патологических молекул полностью участвовать в формировании тромба *in vitro* может способствовать возникновению ложноположительных результатов в тестах по выявлению продуктов деградации фибрина и фибриногена. Для обоснования наследственного генеза болезни большое значение имеет выявление такого же патологического фибриногена у родственников больного.

Аномалии фибриногена обнаруживаются у 1% пациентов с ВТЭ. Характерно развитие ТГВ, ТЭЛА, тромбофлебитов. В среднем тромботические осложнения при дисфибриногенемии развиваются в возрасте 30 лет (от 2 до 50). Более характерны ВТ, но могут иметь место и артериальные.

Несмотря на то что большинство дисфибриногенемий этой подгруппы еще не охарактеризованы, некоторые из них связаны с аномальной полимеризацией мономеров фибрина, нарушением активации фибринолиза или резистентностью к фибринолизу. Например, дисфибриногенемия *Fibrinogen Dusard* ассоциируется с неполноценной или сниженной активацией плазминогена; *Fibrinogen Nijmegen* — с неполноценной t-PA-опосредованной активацией плазминогена; *Fibrinogen Bergamo II* характеризуется слабой полимеризацией мономеров фибрина. Таким образом, существует несколько наследственных дефектов фибринолитической системы, роль которых в генезе тромбофилий в некоторых случаях оспаривается рядом исследователей. Однако, учитывая далее этот факт, помнят о роли патологии плазминовой системы в поддержании уже развившихся тромбоэмболических состояний вследствие неадекватного клиренса фибрина и распространения тромбоза, что неизбежно приводит к его рецидивированию.

Таблица 3.4

## Молекулярные основы дисфибриногенемии

Молекулярный дефект	Название фибриногена	Функциональный дефект
B $\beta$ Arg44Cys	Nijmegen	Нарушение полимеризации, отщепления FpB; аномальный фибриноген, связанный с альбумином посредством дисульфидных связей, образованных остатками Cys
B $\beta$ Arg14Cys	Ijmuiden d	Нарушение полимеризации, связывания t-PA, активации плазминогена, связи фибриногена с альбумином
$\gamma$ Arg275Cys	Bologna I, Cedar Rapids	Нарушение сайта D:D и связывания фибрилл
$\gamma$ Arg275His	Haifa I, Barcelona III, Bergamo II	Нарушение полимеризации
$\gamma$ Asp318Gly	Giessen IV	?
$\gamma$ del319Asn,320Asp	Vlissingen I	Нарушение полимеризации и связывания Ca <sup>2+</sup>
A $\alpha$ 461стоп-альбумин	Marburg b,c	Нарушение полимеризации
A $\alpha$ 451вставка/ 453стоп-альбумин	Milano III c	Нарушение полимеризации
A $\alpha$ Arg554Cys-альбумин	Paris (VDusart), Chapel Hill III	Нарушение полимеризации, фибринолиза; образование дисульфидных связей с альбумином
A $\alpha$ Ser532Cys	Caracas V d	?
B $\beta$ 9-72del	New York I	Отщепление FpA и FpB, полимеризация фибрина, связывание тромбина, активация плазминогена
B $\beta$ Arg44Cys	Naples I	Нарушение взаимодействия с тромбином
A $\alpha$ Arg19Gly	Aarhus Ic, Kumamoto	Нарушение полимеризации, отщепление FpA
$\gamma$ Asp364Val	Melun I	?
$\gamma$ Gly292Val	Baltimore I b	Нарушение отщепления FpA
$\gamma$ (319-320) делеция	Frankfurt IV a	Отщепление FpA

Примечание: a — артериальные тромбозы; b — кровотечения и тромбозы; c — гомозиготные формы; d — венозные и артериальные тромбозы; ? — не изучено.

Интересно, что фибриноген обладает значительным провоспалительным потенциалом. Это в значительной степени может определять его роль в патогенезе тромботических осложнений. Фибриноген — белок острой фазы. Его экспрессия активируется под влиянием провоспалительных цитокинов (например, IL-6). Фибриноген и фибрин, в свою очередь, способствуют формированию воспалительного ответа. Эти факторы непосредственно стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  на мононуклеарных клетках и активируют продукцию хемокинов (IL-8, MCP-1) эндотелиальными клетками и фибробластами. Считается, что эффекты фибриногена на мононуклеарные фагоциты опосредованы его взаимодействием с Toll-подобным рецептором-4 (TLR-4), который одновременно служит рецептором эндотоксина. Под действием фибрина активируется адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам вследствие усиления экспрессии на их поверхности ICAM-1. Кроме того, связываясь одно-

временно с интерцеллюлярной молекулой адгезии-1 (ICAM-1) на поверхности эндотелия и с активированными лейкоцитами, он формирует своего рода «мост», поддерживающий адгезию.

В настоящее время обнаружено более 300 мутаций, лежащих в основе дисфибриногенемии (табл. 3.4). Согласно принятой международной номенклатуре патологические фибриногены обозначаются по названию города, где впервые была выявлена эта патология.

### 3.3.6. Гиперфибриногенемия

Гиперфибриногенемия относится к доказанному фактору риска ВТЭ. Последний возрастает в 4,3 раза при наличии уровня фибриногена более 5 г/л [Koster T. et al., 1994]. Генетические факторы обуславливают колебание уровня фибриногена в плазме на 50% [Endler G. et al., 2003].

Гены трех полипептидных цепей фибриногена ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) закодированы в трех различных генах, рас-



положенных в длинном плече хромосомы 14. Обнаружено несколько вариантов полиморфизма гена, которые в сумме ответственны за колебания уровня фибриногена в пределах 34% [Soria J.M. et al., 2005].

Наиболее изученными вариантами полиморфизма гена фибриногена являются «VcII» и «G(-455)A», расположенные в области промотора β-цепи. Вариант «G(-455)A» наследуется сцепленно с полиморфизмом «C(-148)T» в области, регулируемой II-6.

Гиперфибриногенемия на 9% обусловлена полиморфизмом «VcII», на 5% — полиморфизмом «G(-455)A» и на 4% — полиморфизмом «TaqI» в промоторе α-цепи [Endler G. et al., 2003]. Полиморфизм «G(-455)A» ассоциируется с повышением уровнем фибриногена и увеличением риска ССЗ, особенно при наличии дополнительных факторов риска. Изолированно мутации «C(-148)T» и «TaqI» не связаны с повышением риска ССЗ, однако могут вносить значительный вклад в развитие прокоагулянтного потенциала в комбинации с другими генетическими или экзогенными факторами.

Еще один вариант полиморфизма гена фибриногена «Trp312Ala» был обнаружен в α-цепи гена фибриногена. Аллель «Ala312» ассоциируется с повышением чувствительности фибриногена к фактору XIII, что приводит к ускорению формирования фибринового сгустка. Кроме того, в том же участке гена расположены сайты «Gln328» и «Lys303», ответственные за перекрестное связывание двух α-цепей фибриногена с α<sub>2</sub>-антиплазмином, что защищает фибрин от лизиса под действием плазмина. Аллель «Ala312» считается предрасполагающим фактором к развитию артериальных и венозных эмболий.

Интересные данные были получены A. Carter и соавт. (1999). Они обнаружили связь между летальностью при инсульте у пациентов с мерцательной аритмией и полиморфизмом «Trp312Ala» в α-цепи фибриногена. Подобный эффект аллеля «Ala312», вероятно, объясняется повышением скорости формирования фибриновых полимеров, которые тем не менее более хрупкие и склонные к потере связи со стенками сосуда и образованию эмболов.

Совсем недавно были открыты три варианта полиморфизма в локусе 12-й хромосомы, содержащей участок TCF1. С этим участком гена фибриногена связывается ядерный фактор гепатоцитов-1 (HNF1), ответственный за регуляцию транскрипции α- и β-цепей фибриногена [Soria J.M. et al., 2005].

На уровень фибриногена влияют также различные варианты сплайсинга гена. Одним из наиболее

частых сплайсинговых вариантов фибриногена является «γA/γ'», который составляет 7–15% от общего уровня фибриногена. В результате альтернативного сплайсинга образуется γ-цепь молекулы фибриногена, удлинненная на 16 аминокислот в области С-конца молекулы. Вариант «γA/γ'» обладает повышенной способностью к связыванию фактора XIII, что обуславливает локальное повышение последнего при образовании фибринового сгустка. Это, в свою очередь, способствует повышению стабильности фибринового сгустка и понижению его чувствительности к фибринолизу. У пациентов с ИБС вариант «γA/γ'» является независимым фактором, обуславливающим повышение уровня фибриногена.

Другим еще мало изученным вариантом альтернативного сплайсинга гена фибриногена является «AαεC», который составляет 1% от общего уровня фибриногена в плазме крови. В результате альтернативного сплайсинга образуется 6 дополнительных экзонов, что приводит к появлению дополнительных 236 аминокислотных остатков в С-концевой области α-цепи фибриногена. При этом его молекулярная масса увеличивается более чем на 50%.

Интересно, что уровень фибриногена повышается при гемоцистеинемии. В присутствии повышенной концентрации гемоцистеина происходит изменение структуры полимеров фибрина, что приводит к уменьшению их чувствительности к фибринолизу.

### 3.3.7. Мутации фактора XIII

Фактор XIII активируется под действием тромбина и способствует образованию сшивок между молекулами фибрина и его стабилизации. Фактор XIII находится в плазме в виде тетрамера, состоящего из нековалентно связанных субъединиц А и В (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>). Под действием тромбина происходит кливаж субъединицы А в области Arg37Gly, что приводит к Ca<sup>2+</sup>-зависимому изменению конформации молекул фактора XIII с отщеплением В-субъединицы. При этом фактор XIII становится функционально активным и приобретает способность катализировать образование ε-(γ-глутамил)-лизил связей между молекулами фибрина, в результате чего осуществляется стабилизация фибриновых сгустков. Кливаж пептида А происходит в 80 раз активнее в присутствии фибрина. В-субъединица не обладает каталитической активностью и выполняет роль стабилизатора комплекса A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>. В-субъединица состоит из 641 аминокислоты,



образующей 10 tandemных повторяющихся участков длиной 60 ак, кодируемых отдельным экзоном. Эти участки получили название *Sushi-доменов*. Синтез фактора XIII осуществляется в гепатоцитах, моноцитах, тромбоцитах. Фактор XIII также принимает участие в связывании фибронектина, тромбоспондина и антифибринолитика  $\alpha_2$ -антиплазмина с фибриновым сгустком, участвует в процессах клеточной адгезии, миграции, тканевого ремоделирования и репарации [Kobbervig C. et al., 2004].

Чрезвычайно важна роль фактора XIII при беременности. Материнский фактор XIII необходим для контроля геморрагий в плаценте и матке, а плацентарный фактор XIII важен для регуляции процессов пролиферации и роста плаценты. Фактор XIII участвует в процессе имплантации, роста и развития плода, регулируя процессы инвазии трофобласта. О важной роли фактора XIII свидетельствуют спонтанные кровотечения, нарушение процессов репарации и возникновение СПП при дефиците фактора XIII вследствие мутации в А-субъединице. Кроме того, снижение уровня фактора XIII ассоциируется с повышением риска ТЭЛА, что, вероятно, связано с уменьшением стабильности фибринового сгустка.

Полиморфизм гена В-субъединицы фактора XIII впервые был обнаружен в 1980 г. Board. Затем было открыто еще два варианта полиморфизма В-субъединицы «С29470Т» и «А30899G», которые локализируются в нетранслируемых областях гена и не оказывают влияние на стабильность фактора XIII. Идентифицировали еще один вариант полиморфизма В-субъединицы — «А8259G» («His95Arg») во втором Sushi-домене В-субъединицы фактора XIII. Вариант полиморфизма «Arg95» приводит к уменьшению стабильности комплекса А2В2 и, следовательно, может быть причиной активации образования фибрина. Частота аллеля «Arg95» в европейской популяции достаточно велика и составляет 15–25%. В исследовании случай–контроль на основании исследования Leiden thrombophilia Study у 471 пациента с венозными тромбозами аллель «Arg95» выявлялся достоверно чаще, чем в контрольной группе (в 18,5 и 14% случаев соответственно). Таким образом, «Arg95»-вариант полиморфизма фактора XIII ассоциируется с увеличением риска ВТ на 50%.

Полиморфизм А-субъединицы «Val34Leu» вследствие мутации «Т/С» в экзоне 2 А-субъединицы фактора XIII характеризуется усилением активации фактора XIII под действием тромбина и усилением образования межфибриновых связей. Частота этого

полиморфизма в европейской популяции составляет 44%, у негроидной расы — 29%, тогда как в Азии лишь 2,5%. Аллель «34Leu» ассоциируется с повышенной чувствительностью к активации под действием тромбина (в 2–3 раза) и увеличением каталитической активности FXIII, что приводит к образованию фибрина с нарушенной структурой, резистентного к фибринолизу. Однако существует предположение, что активность фактора XIII повышается лишь при низком уровне тромбина, и что при его повышенной концентрации разности в активности при различных вариантах полиморфизма не наблюдается [Kobbervig C. et al. 2004].

При варианте «34Leu» ускоряется образование связей между  $\alpha$ - и  $\gamma$ -цепями фибрина, волокна его становятся толще, а плотность сгустка больше, что приводит к развитию резистентности к фибринолизу. Теоретически это должно обусловить увеличение риска тромбоза. Однако в ряде исследований, наоборот, показана протективная роль аллеля «Leu34» по отношению к артериальному и ВТ. Так, по данным аутопсии у внезапно умерших людей, полиморфизм «Val34Leu» был выявлен у 30% погибших от инфаркта и у 43% умерших от других причин (относительный риск = 0,5). У больных с инфарктом миокарда полиморфизм «Val34Leu» обнаруживается в 33% случаев, а без инфаркта миокарда — в 45% наблюдений (относительный риск = 0,6). Интересно, что у молодых пациенток с инфарктом миокарда не было выявлено связи между риском его развития и полиморфизмом «Val34Leu». Однако у женщин с ожирением при одновременном наличии аллеля «Leu34» риск инфаркта миокарда снижался на 66% по сравнению с пациентками без данного полиморфизма. Аллель «Leu34» также ассоциируется со снижением риска ВТЭ. Частота гомозиготного аллеля «Leu34Leu» составила 4,5% у пациентов с ТЭЛА и 8,8% в контрольной группе [Zidane M. et al., 2003].

Такой, на первый взгляд, парадоксальный эффект может быть объяснен следующей закономерностью. Уровень фибриногена влияет на структуру сгустка при наличии полиморфизма «Val34Leu». При низкой концентрации фибриногена плотность сгустка при данном полиморфизме высокая, тогда как при повышении уровня фибриногена плотность сгустка и, следовательно, его устойчивость значительно снижаются. Таким образом, аллель «Leu34» способен оказывать протективный эффект в отношении тромбозов лишь при наличии повышенного уровня фибриногена,

т.е. у лиц с повышенным риском тромботических осложнений. Протективный эффект аллеля «Leu34» может снижаться при одновременном наличии полиморфизма PAI-1 «4G/4G».

### 3.3.8. Повышение уровня TAFI

Ингибитор активатора фибринолиза, активируемый тромбином/тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (TAFI) активируется под влиянием комплекса *тромбомодулин—тромбин*. TAFI представляет собой прокарбокисептидазу В, которая отщепляет терминальные лизиловые остатки от фрагментов фибрина. Тем самым TAFI предотвращает связывание плазмина и t-РА с фибрином и уменьшает интенсивность процессов фибринолиза. Появилось сообщение об увеличении риска ВТ при поднятии уровня TAFI > 120% от нормы. При этом у пациентов с ВТЭ повышение уровня TAFI выявлялось в 14% случаев, а в группе контроля — у 7%. При большем уровне TAFI значительно увеличивается также и риск рецидива тромбозов (в 2 раза), особенно при одновременном повышении факторов IX, XI или VIII (в 6 раз) [Santamaria A. et al., 2003].

## 3.4. Генетически обусловленные дефекты коагуляционного звена гемостаза

### 3.4.1. Мутация протромбина G20210A

Мутацию протромбина G20210A впервые описали S. Poort и соавт. в 1996 г., когда они обследовали 28 больных с семейным анамнезом ВТ. Путем ПЦР-диагностики у 18% из 28 пациентов была выявлена мутация гена протромбина G20210A в 3'-нетранслируемом участке. В контрольной группе мутацию обнаружили у 6,2%. В исследовании F.R. Rosendaal и соавт. (1998), включавшем более 5500 пациентов, частота мутации протромбина составила 2–4%. Встречаемость гетерозиготного носительства в общей популяции — 1/25 000. Риск возникновения тромбозов при этой мутации возрастает в 2–6 раз.

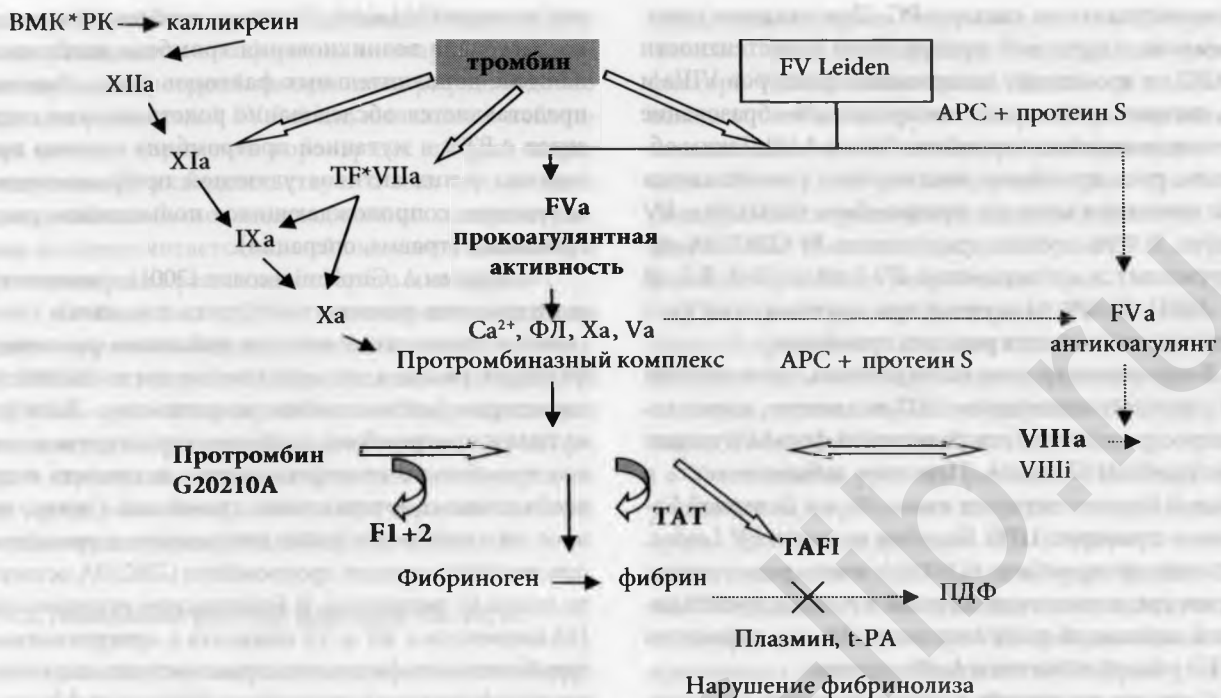
Протромбин — витамин К-зависимый гликопротеин, состоящий из 579 остатков аминокислот. Предшественник протромбина — препротромбин — синтезируется в печени. Его лидирующая последовательность (область аминокислотных остатков от -43 до -18) играет важную роль для секреции протеина в плазму крови под действием сигнальной пептидазы. Период полужизни протромбина составляет 3–5 дней. Ген протромбина находится в хромосоме 11

и содержит 14 экзонов и 13 интронов. Под действием фактора Ха в составе протромбиназного комплекса происходит расщепление протромбина с образованием тромбина. Первоначально FXa разрывает две пептидные связи в молекуле протромбина («Arg284–Trp285» и «Arg320–Leu321») с образованием фрагмента протромбина F1+2 и неактивного протромбина, который превращается в активный тромбин при разрыве под действием FXa связи между тяжелой и легкой цепью тромбина.

Частота мутации протромбина G20210A почти так же высока, как и частота мутации FV Leiden. Наследуется мутация протромбина G20210A аутосомно-доминантно. В качестве механизма повышения уровня протромбина при мутации G20210A предполагают активацию транскрипции гена протромбина при наличии аллеля А, а также повышение стабильности протромбина.

Функциональные исследования в ряде случаев (у 87% пациентов с мутацией протромбина) выявляют повышенный уровень протромбина (более 115%). Однако важно помнить, что мутация протромбина G20210A относится к одной из наиболее частых причин врожденных тромбофилий, поэтому одних функциональных тестов на протромбин недостаточно в качестве полноценных скринирующих методов. Отсюда наряду с выявлением мутации FV Leiden необходимо проводить ПЦР-диагностику с целью обнаружения возможного дефекта гена протромбина. Это тем более важно, что в ряде случаев может иметь место комбинированная форма тромбофилий: сочетание мутации FV Leiden с мутацией протромбина G20210A. Из 504 пациентов с ВТ у 3 было выявлено сочетание этих двух форм врожденных тромбофилий. При таком комбинированном дефекте гемостаза возможность возникновения тромботических осложнений значительно возрастает. Так, у носителей гетерозиготных мутаций FV Leiden и протромбина G20210A риск тромбозов повышается в 50–80 раз, т.е. опасность развития ВТЭ становится сопоставимой ситуацией при гомозиготной мутации FV Leiden.

При мутации протромбина G20210A вследствие увеличения концентрации протромбина усиливается образование тромбина, который, в свою очередь, по принципу обратной положительной связи активирует коагуляционный каскад, стимулируя образование активных факторов Va, VIIIa, XIa. В то же время тромбин выполняет и антикоагулянтные функции, взаимодействуя с тромбомодулином и активируя важнейшую



Условные обозначения:

ВМК — высокомолекулярный кининоген  
 ПДФ — продукты деградации фибриногена и фибрина  
 ТАТ — комплекс тромбин—антитромбин  
 ФЛ — фосфолипиды  
 APC — активированный протеин С

PK — прекалликреин  
 Pt — протромбин  
 F1+2 — фрагменты 1+2 протромбина  
 ТАФИ — тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза  
 TF — тканевого фактора  
 t-PA — тканевой активатор плазминогена

Схема 3.15. Нарушение баланса в системе гемостаза при наличии одновременно мутации FV Leiden и протромбина G20210A

антикоагулянтную систему PC. При наличии одновременно с мутацией протромбина резистентности к APC не происходит инактивации факторов VIIIa и Va, которые продолжают стимулировать образование все новых количеств тромбина (схема 3.15). Таким образом, риск тромбозов многократно увеличивается при сочетании мутации протромбина G20210A и FV Leiden. В 40% случаев при мутации Pt G20210A обнаруживается одновременно FV Leiden [Bick R.L. et al., 2002]. У 70% пациентов при наличии этих двух мутаций наблюдается рецидив тромбозов.

В мультицентровом исследовании, проведенном в 9 странах и включавшем 5527 пациентов, изучалась распространенность гетерозиготной формы мутации протромбина G20210A. При этом заболеваемость в Южной Европе составила около 3%, а в Северной Европе — примерно 1,7%. Подобно мутации FV Leiden, мутация протромбина G20210A очень редко встречается среди населения Африки и Азии, у представителей кавказской расы составляет 2%, а у пациентов с ВТЭ обнаруживается в 4–8% случаев.

Согласно последним данным, мутация протромбина G20210A помимо ТГВ может быть причиной цереброваскулярных тромбоокклюзивных заболеваний. Подобно мутации FV Leiden при мутации протромбина G20210A и приеме ОК или во время беременности риск развития тромбозов повышается в десятки и сотни раз. У носителей мутации протромбина при приеме ОК описано развитие тромбозов редких локализаций (вены головного мозга, чревный ствол).

Риск ТГВ у пациентов с мутацией протромбина в 3,4 раза больше, чем в общей популяции. При этом риск спонтанного тромбоза высокий у больных после 45 лет (у лиц старше 45 и 60 лет относительный риск равен 4,4 и 19,6 соответственно) [De Stefano V. et al., 2003]. У молодых пациентов с мутацией протромбина в большинстве случаев необходимо воздействие дополнительных факторов риска, однако опасность повторного тромбоза больше именно у пациентов моложе 45 лет (ОР = 4,8). В 75% случаев при мутации протромбина первый эпизод ВТЭ развивается у пациентов старше 45 лет. Это говорит о том, что мутация протромбина — менее сильный фактор риска тромботических осложнений, чем дефицит PS, PC, AT III, при которых тромбоз в большинстве случаев манифестирует до 30-летнего возраста. Подобно мутации протромбина, при мутации FV Leiden более 45% тромбозов манифестируют в возрасте старше 45 лет, что свидетельствует об умеренном протромботическом статусе у носителей гетерозиготной фор-

мы мутации FV Leiden. Поэтому, особенно в молодом возрасте, для возникновения тромбоза необходимо наличие дополнительных факторов риска. Важным представляется обследование родственников пациентов с ВТЭ и мутацией протромбина с целью проведения у них антикоагулянтной профилактики в ситуациях, сопровождающихся повышением риска тромбозов (травма, операция).

По данным А. Girolami и соавт. (2001), клиническая симптоматика развивается у трети пациентов спонтанно, у трети пациентов под действием различных факторов риска, а для оставшейся трети пациентов характерно бессимптомное носительство. Хотя для мутации протромбина наиболее характерны венозные тромбозы, этот дефект следует исключать и при необъяснимых артериальных тромбозах. Однако вопрос об увеличении риска артериальных тромбозов при наличии мутации протромбина G20210A остается до конца не решенным. В Бразильском исследовании 116 пациентов с ВТ и 71 пациента с артериальными тромбозами (инфаркт миокарда, инсульт, атеросклероз периферических артерий при отсутствии факторов риска артериальных тромбозов, таких как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет) мутация протромбина G20210A была отмечена при ТГВ в 4,3% случаев, при артериальных тромбозах — в 5,7% и в группе контроля — в 0,33% [Arruda V.R. et al., 1997]. Однако в итальянском исследовании у 16% из 132 пациентов с ВТЭ и у 4% из 161 человека в группе контроля выявили мутацию протромбина G20210A, но в группе пациентов с артериальными тромбозами ( $n = 195$ ) данная мутация не была обнаружена. В метаанализе R. Kim и соавт. (2003) мутация протромбина ассоциировалась с увеличением риска артериальных тромбозов на 32%, а по данным метаанализа J. Casas и соавт. (2004), включавшем суммарно 18 тыс. пациентов, было показано, что у носителей мутации протромбина на 44% больше риск инсульта.

В своем метаанализе, включавшем более 12 тыс. пациентов, F. Burzotta и соавт. (2004) установили связь полиморфизма протромбина с развитием ССЗ: нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда (отношение шансов составило 1,24 и 1,2 соответственно). В целом риск артериального тромбоза при наличии мутации протромбина возрастает на 20%. Однако наибольшая опасность развития артериальных тромбозов при наличии мутации протромбина характерна для более молодых пациентов, особенно при наличии сопутствующих факторов риска ССЗ. Так, отношение шансов развития инфаркта миокарда составило у лиц

моложе 55 и 45 лет — 1,8 и 2,3 соответственно. При этом у пациентов с инфарктом миокарда при наличии мутации протромбина при ангиографии, подобно случаям у носителей FV Leiden, выявлялась небольшая степень поражения коронарных артерий атеросклерозом. Это свидетельствует о том, что мутация протромбина обуславливает состояние гиперкоагуляции, которое считается важнейшим самостоятельным фактором риска развития инфаркта миокарда.

Н. Seelie и соавт. (2001) идентифицировали еще один вариант полиморфизма гена протромбина — «A19911G» в интроне 13. При носительстве варианта «1991GG» уровень протромбина на 7% превышает его концентрацию у пациентов с генотипом «11911AA». Этот вариант полиморфизма значительно увеличивает риск развития тромбозов при наличии одновременно полиморфизма «A19911G» и «G20210A».

#### 3.4.2. Повышение уровней факторов VIII, VII, IX

В настоящее время установлено, что высокий уровень фактора VIII представляет повышенный риск как венозных, так и артериальных тромбозов.

Уже с 60-х годов XX в. появились первые сообщения, что группа крови АВ(IV) ассоциируется с повышенным риском развития ВТ, тогда как при группе крови 0 риск тромбозов ниже. Относительный риск для ненулевых групп крови (в большей степени характерны для кавказской популяции) составляет 2–3,7. Это подразумевает, что  $1/3-1/2$  всех случаев тромбозов составляют пациенты с ненулевыми группами крови. Однако позже выяснилось, что группы крови имеют отношение к vWF, который, в свою очередь, является переносчиком белкового кофактора VIII и протектором фактора VIII от инактивации под действием APC. Обнаружено, что ненулевые группы крови ассоциируются с повышенными уровнями vWF и фактора VIII:C. При учете всех факторов одновременно было установлено следующее: группа крови на риск тромбозов не влияет, а механизм предполагаемого ранее влияния группы крови осуществляется через повышение фактора VIII. Также Т. Koster и соавт. (1994) сообщали, что у лиц с ненулевыми группами крови повышения vWF (150% и более) и активности фактора VIII ассоциируются с увеличением тромбофического риска. Приблизительно у 25% среди всех пациентов с ТГВ и у 10% здоровых лиц имеет место повышение уровня фактора VIII:C примерно до 150%, при этом опасность развития тромбозов возрастает в 5 раз. В проспективном исследовании А. Tsai и соавт.

(2002) было показано, что риск развития ВТЭ увеличивается прямо пропорционально поднятию уровня фактора VIII в плазме крови. Позднее о подобных находках сообщили другие авторы. В австралийском исследовании из 360 пациентов, наблюдаемых в течение 30 мес., у 38 человек с рецидивами тромбозов обнаружился увеличенный уровень фактора VIII. Причем если последний достигал более 175%, то риск развития тромбозов возрастал до 7 раз.

Повышение уровня фактора VIII может стать серьезной предпосылкой к возникновению тромбозов при его сочетании с другими наследственными аномалиями системы гемостаза (дефицит АТ III, РС, мутация FV Leiden) [Lensen R. et al., 2001].

Увеличенный уровень фактора VIII выявляется у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и инсульт. При уровне фактора VIII 170% риск ишемического инсульта поднимается в 2 раза [Endler G. et al., 2003]. Однако не было обнаружено вариантов полиморфизма генов фактора VIII, которые бы ассоциировались с повышением риска ССЗ. Лишь у пациентов с диабетом 1-го типа обнаружена взаимосвязь риска развития ССЗ с полиморфизмом «Trp789Ala». Полиморфизм «SmaI» в интроне 2-го гена vWF ассоциируется с 3-кратным увеличением риска ишемического инсульта в китайской популяции [Dai K. et al., 2001].

Фактор VIII является протеином острой фазы воспаления, однако его уровень при тромбофических осложнениях не коррелирует с ведущим медиатором воспаления — СРБ [Endler G. et al., 2003]. Таким образом, FVIII считается независимым фактором риска тромбозов, и его уровень не определяется степенью активации воспалительного ответа.

В основе патогенеза тромбозов при повышенном уровне фактора VIII лежит активация образования фактора Ха, который, в свою очередь, способствует образованию все больших количеств активной протромбиназы и тромбина. Это приводит к усилению процессов коагуляции, провоспалительного ответа, ингибированию фибринолиза вследствие активации образования TAFI, а также развитию относительной резистентности к APC вследствие увеличения образования факторов Va и VIIIa под влиянием тромбина. При этом имеющийся уровень PC/APC оказывается не в силах полностью нейтрализовать эти факторы [Bertina R.M. et al., 2003]. В связи с этим интересные данные получили J.M. Soria и соавт. (2005). Они идентифицировали новую мутацию в 18-й хромосоме в исследовании на 21 испанской семье пробандов с ВТЭ.

Эта мутация ответственна одновременно за развитие резистентности к APC и повышение уровня фактора VIII и, кроме того, ассоциируется с ростом риска тромбозов.

Молекулярные дефекты и/или механизмы, которые лежат в основе повышения уровней фактора VIII, все еще в большей степени не известны. В плазме крови фактор VIII циркулирует в комплексе с vWF. Время полужизни фактора VIII гораздо меньше, чем у vWF, следовательно, комплекс FVIII—vWF обеспечивает стабильность и длительную циркуляцию фактора VIII в плазме крови. Возможно, повышение уровня фактора VIII может быть связано с его резистентностью по отношению к PC, который образует комплекс VIII:C и инактивирует фактор VIII (ситуация, аналогичная мутации FV Leiden). Причиной резистентности фактора VIII к PC может быть мутация сайтов связывания PC в молекуле фактора VIII. Основным регулятором уровня VIII:C считается vWF. У 75% пациентов с уровнями антигена VIII:C 150% и выше также повышено и содержание vWF (более 150%). *Неизменно возникает ряд вопросов:* что у этих пациентов детерминирует уровень vWF в плазме крови — группа крови, полиморфизм в гене vWF (который ассоциируется с повышением уровня vWF) или повышенные уровни vWF обусловлены эндотелиальными нарушениями? Возможно, дальнейшие исследования прольют свет на эти вопросы.

**Повышение уровня фактора VII.** К настоящему времени был выявлен целый ряд случаев тромботических осложнений, как венозных, так и артериальных, у лиц с повышенным уровнем фактора VII. Фактор VII представляет собой К-зависимый протеин плазмы с Мг 50 кДа. Он активируется при взаимодействии с TF вследствие расщепления связи Arg-Ile с образованием двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидной связью.

В плазме в активном состоянии находится 1% фактора VII. При этом для фактора VIIa характерен сравнительно долгий период полужизни в плазме — 2 ч. В результате в организме постоянного наблюдается активация внутреннего пути коагуляции с образованием небольших количеств тромбина. Следовательно, при увеличении уровня фактора VII в плазме возможно образование больших количеств тромбина и формирование тенденции к развитию тромбозов. Получены данные о связи повышенного уровня фактора VII с артериальными тромбозами. При этом было показано, что увеличение уровня фактора VII ассоциируется только с развитием фа-

тального инфаркта. Возможно, рост уровня фактора VII при наличии поврежденной сосудистой стенки приводит к формированию массивных окклюзирующих тромбов. В то же время уровень фактора VII может не влиять на развитие атеросклероза, о чем свидетельствует ряд исследований. Так, больший уровень фактора VII не ассоциируется с утолщением сосудистой стенки. Также не обнаружена связь между повышенным уровнем фактора VII и увеличением риска ВТЭ [Koster T. et al., 1994]. Уровень фактора VII коррелирует с уровнем глюкозы, липопротеинов, ожирением, которые сами по себе относятся к факторам риска развития ССЗ.

Ген фактора VII локализуется в 13-й хромосоме. Обнаружено пять вариантов полиморфизма гена фактора VII, которые обуславливают колебания его уровня в пределах 30%. Итак, известны следующие варианты полиморфизма фактора VII: делеция/вставка в области «-323» в промоторе гена, сцепленная с мутацией «Arg353Gln» в экзоне 8; два варианта полиморфизма в промоторе гена «A(-401)G» и «G(-402)A»; полиморфизм в гипервариабельной области 4 интрона 7 (H7). Аллель «H7, -353Gln» ассоциируется с развитием инфаркта миокарда, однако такая связь обнаруживается не всеми авторами. Интересно, что мутация «ins/del -323» наследуется сцепленно с мутацией «G(-401)T» в промоторе гена, при которой происходит снижение уровня транскрипции фактора VIII. В то же время полиморфизм «G(-402)A» связан с увеличением транскрипции гена фактора VII. Таким образом, при наличии мутации «Arg353Gln» в комбинации с вариантами «G(-401)T» или «G(-402)A» уровень фактора VII в плазме крови может значительно колебаться. Возможно, этим и объясняются противоречивые данные о связи мутации «Arg353Gln» с риском возникновения ССЗ.

Описан полиморфизм гена VII, ассоциирующийся с его низким уровнем в плазме. Вариант аллеля «M2» характеризуется заменой «G353A» и, следовательно, Arg на Gln. Генотип «M1/M2» и «M2/M2» отмечается снижением уровня фактора VII на 23 и 67% соответственно. Частота варианта M2 в популяции составляет 10%. Такое высокое распространение данного аллеля может свидетельствовать о том, что этот вариант в условиях наличия наследственных тромбофилий препятствует развитию артериальных и венозных тромбозов.

**Повышение уровня фактора IX.** Фактор IX представляет собой витамин К-зависимый протеин плазмы крови и играет важную роль в процессах коагуля-

ции. Фактор IX активируется под влиянием комплекса *FVIIIa—TF* и совместно с фактором VIIIa на фосфолипидной мембранной поверхности активирует образование фактора Ха. Повышенный уровень фактора IX играет роль в патогенезе как артериальных, так и венозных тромбозов.

В двух исследованиях по типу случай–контроль показано увеличение риска ВТЭ в 2,5–3 раза при поднятии уровня фактора IX более 150 мг/мл [van Hylckama Vlieg A., 2000; Lowe D.D. et al., 2000]. При этом выявили повышение риска тромбозов пропорционально возрастанию фактора IX в плазме. Было также показано *увеличение риска рецидива в 1,6 раза* у пациентов в связи с поднятием у них уровня фактора IX, а при наличии еще и большего содержания фактора VIII — *в 6,6 раза* [Weltermann A. et al., 2002]. Уровень фактора IX больше нормы обнаруживается у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Генетика и молекулярные основы увеличения уровня фактора IX мало изучены. Известно, что уровень фактора IX повышается с возрастом, под действием липидов крови, при приеме ОК. Также при дальнейших исследованиях R.M. Bertina и соавт. (2003) идентифицировали области «5'» и «3'» нетранслируемых участков гена фактора IX (ответственные за усиление экспрессии фактора IX в пожилом возрасте), но мутаций, влияющих на уровень фактора IX, в гене не выявили. G. Endler и соавт. (2003) обнаружили миссенс-мутацию «G580A» в экзоне 6 у молодых пациентов (в т.ч. до 45 лет), перенесших инфаркт миокарда, однако достоверной зависимости между наличием этой мутации и его развитием не наблюдалось.

Несмотря на то что было описано несколько вариантов полиморфизма фактора X, их связь с уровнем и активностью фактора X, а также ассоциация с риском развития тромботических осложнений на настоящее время достоверно не установлены. Были получены предварительные данные о повышении риска развития инфаркта миокарда у носителей аллеля «Т» при полиморфизме «С-40Т» в промоторе гена фактора X, однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

Также известно, что у 10% лиц в европейской популяции отмечается повышение уровня фактора XI. Молекулярная основа, объясняющая возрастание уровня этого фактора, еще не расшифрована. При его увеличении более 110% риск ВТЭ возрастает в 2 раза по сравнению с пациентами, у которых уровень фактора XI не превышает 85% [Libourel E.J. et al., 2002].

### 3.5. Генетически обусловленные дефекты тромбоцитарного звена гемостаза

#### 3.5.1. Синдром липких тромбоцитов

Синдром липких тромбоцитов представляет собой дисфункцию тромбоцитов, сопровождающуюся артериальными и венозными тромбозами и наследуемую аутосомно-доминантным путем. Впервые синдром липких тромбоцитов был открыт E.F. Mammen в 1982 г. Он был выявлен у 24-летней женщины с острым инфарктом миокарда, возникшим во время беременности на сроке 28 нед. При выяснении семейного анамнеза оказалось, что мать пациентки также перенесла инфаркт миокарда во время одной из трех беременностей, а брат пациентки страдал приступами стенокардии в отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Базисные тесты коагуляции и количество тромбоцитов у пациентки были нормальными. Кроме того, исследования, направленные на выявление известных на то время тромбофилических дефектов (дефицит АТ III, PC, PS, а также АФА), показали отрицательные результаты. Рутинные исследования агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме, в присутствии обычных концентраций коллагена, арахидоновой кислоты, ристоцетина и тромбина также не выявили отклонений. Однако поскольку агрегационный ответ на стандартные концентрации аденозиндифосфата и адреналина (2,3 и 11 мМ соответственно) составлял почти 100%, использовали АДФ и адреналин в разных разведениях. Дозозависимый ответ также был нарушен по сравнению с контролем. С другими агонистами разницы с контрольной группой обнаружено не было.

При обследовании матери и брата пациентки выявили такие же нарушения агрегации, в то время как у отца и сестры агрегация тромбоцитов в ответ на АДФ и адреналин была нормальной. Это подтверждало наличие генетического дефекта.

Согласно современной классификации, синдром липких тромбоцитов занимает 3-е место среди всех причин тромбозов, связанных с аномалиями системы гемостаза [Kitchens K.S. et al., 2002].

Выделяют три типа синдрома липких тромбоцитов:

- 1) повышение агрегации под действием АДФ и адреналина;
- 2) повышение агрегации только под действием адреналина;
- 3) повышение агрегации только под действием АДФ.



Клинически синдром липких тромбоцитов может проявляться как «*angina pectoris*», острый инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, инсульты, тромбозы сетчатки, периферические артериальные и венозные тромбозы, часто рецидивирующего характера, тромбозы на фоне приема непрямых антикоагулянтов. Клинические симптомы, особенно артериальные, часто имеют место после эмоционального стресса (выброс адреналина!).

Описаны случаи комбинации синдрома липких тромбоцитов с другими генетическими тромбофилиями. Так, в 1998 г. Andersen опубликовал данные анализа причин артериальных и венозных тромбозов у 195 пациентов. Оказалось, что синдром липких тромбоцитов имеется у 28%, гипергомоцистеинемия — у 16%, нарушение PAI-1 — у 16%, резистентность к APC — у 15%. У 18 пациентов синдром липких тромбоцитов сочетается с другими врожденными дефектами. Синдром липких тромбоцитов выявляется в 14% случаев при идиопатических ВТ и в 12% наблюдениях при периферических артериальных тромбозах [Bick R.L. et al., 2002].

Таким образом, синдром липких тромбоцитов — частая причина развития тромбозов, которую достаточно легко диагностировать и лечить. Характерно, что низкие дозы аспирина (80–100 мг) весьма эффективны для нормализации агрегации. Точная этиология этого дефекта до сих пор не ясна, однако, возможно, имеет место дефект поверхностных тромбоцитарных рецепторов. Нормальный уровень тромбоцитарного фактора IV и  $\beta$ -тромбоглобулина свидетельствует при синдроме липких тромбоцитов, что тромбоциты не постоянно находятся в активированном состоянии: они активируются под действием АДФ или при высвобождении адреналина. *In vivo* же агрегация тромбоцитов приводит к временной или перманентной окклюзии сосудов с соответствующей клинической манифестацией. Таким образом, синдром липких тромбоцитов необходимо исключать у больных с необъяснимой артериальной окклюзией сосудов.

### 3.5.2. Полиморфизм генов тромбоцитарных гликопротеинов (рецепторов) как фактор риска тромбозов

В последние годы в связи с успехами в понимании роли тромбоцитарных рецепторов в процессах тромбообразования, атеросклероза и ангиогенеза исследователи все более стали изучать генетические

формы полиморфизма тромбоцитарных гликопротеинов в качестве причины повышенной склонности к артериальным тромбозам. Однако известно, что роль генетических полиморфизмов различных гликопротеинов при этом неодинаковая. Отсюда, с одной стороны, имеющиеся на сегодняшний день данные весьма противоречивы, с другой — уже обнаружена некоторая взаимосвязь между теми или иными формами полиморфизма генов тромбоцитарных гликопротеинов и тромбозами.

Прежде чем приступить к изложению клинических эффектов некоторых форм полиморфизма тромбоцитарных гликопротеинов, целесообразно коротко охарактеризовать возможные механизмы вовлечения этих рецепторов в процесс тромбообразования.

Большинство адгезивных тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов, непосредственно вовлеченных в процесс тромбообразования, опосредованного тромбоцитами, представляют собой протеиновые комплексы, состоящие из двух полипептидных субъединиц или более, нековалентно связанных с тромбоцитарной мембраной. Гены, кодирующие тот или иной гликопротеин, опосредуют различные клеточные взаимодействия.

Процесс тромбоцитарного гемостаза включает в себя несколько стадий лиганд-рецепторного взаимодействия:

- 1) транзиторная адгезия, которая обеспечивается при взаимодействии тромбоцитарного рецептора GPIb-комплекса (Ib-IX-V) и vWF плазмы;
- 2) прочная адгезия, возникающая при связывании рецептора  $\alpha_2\beta_1$  и GPVI с коллагеном поврежденной эндотелиальной поверхности;
- 3) прочная адгезия, при которой происходит взаимодействие рецептора  $\alpha_{IIb}\beta_3$  с фибриногеном и vWF.

Большинство генов гликопротеиновых рецепторов обычно содержит полиморфизмы (т.е. замены нуклеотидов, которые происходят по крайней мере у 1% в общей популяции).

Такие внутригенные полиморфизмы могут потенциально влиять на функцию тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов одним из нескольких возможных путей.

Полиморфизм нуклеотида в регуляторном участке гена или полиморфизм, нарушающий структуру мРНК или стабильность протеина, может модулировать уровень экспрессии рецептора на поверхности тромбоцита. Полиморфизм нуклеотида, который ведет к замене аминокислоты, способен влиять на



третичную структуру рецептора (т.е. вызывать конформационные изменения) и потенциально нарушать адгезивную функцию. В большинстве случаев такой полиморфизм ведет к образованию неопитопа на поверхности тромбоцита.

На сегодняшний день накопилось множество данных о воздействии полиморфизма тромбоцитарных рецепторов на риск развития артериальных тромбозов. Взаимосвязи с венозными тромбозами до сих пор выявлено не было. Однако говорить о каузальной роли того или иного полиморфизма гена тромбоцитарного гликопротеина в возникновении тромбоза весьма сложно, поскольку тромбоз, как правило, является следствием одномоментного сочетания нескольких «тромбогенных» факторов, а, как правило, у пациентов с острым инфарктом миокарда или ишемическим инсультом одновременно обнаруживаются и другие факторы риска тромбоза. Осложняет эпидемиологические исследования и тот факт, что различные формы полиморфизма генов наблюдаются с неодинаковой частотой в различных этнических группах. Поэтому исследования типа случай–контроль должны учитывать это обстоятельство.

### 3.5.2.1. Гликопротеины: GPIIb/IIIa, GPIa/IIa, GPIb-IX-V

**Гликопротеин IIb/IIIa** (интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , CD41/CD61) — наиболее обильно «покрывающий» поверхность тромбоцита рецептор. Связывание фибриногена и vWF с конформационно активным гликопротеином IIb/IIIa необходимо для стабильной адгезии тромбоцитов к субэндотелию сосуда в условиях кровотока, а также для когезии связанных с субэндотелием тромбоцитов с другими тромбоцитами и для роста тромба.

Важная роль рецептора IIb/IIIa в патогенезе артериальных тромботических осложнений была подтверждена эффектами антитромбоцитарных препаратов нового поколения — антагонистов рецепторов IIb/IIIa. Эти препараты демонстрируют снижение заболеваемости и смертности у пациентов с острым коронарным синдромом, в частности у пациентов, перенесших чрескожную коронарную реваскуляризацию.

Циркулирующие в кровотоке «неактивизированные» тромбоциты не способны связывать фибриноген или vWF. Лигандное связывание с IIb/IIIa требует активации тромбоцита одним из нескольких возможных агонистов, что ведет к превращению рецептора в конформационно активное состояние (*inside-out* сигнал). За этим следует целая серия внутриклеточ-

ных процессов (активация киназ, фосфолипаз и цитоскелетные изменения), что в итоге ведет к изменению формы тромбоцита, адгезии и ретракции сгустка (*outside-in* сигнал) [Michelson A.D., 2002].

Каждая из субъединиц IIb/IIIa содержит тот или иной диморфизм аминокислот. Субъединица IIIa может иметь две изоформы: «PL<sup>A1</sup>» («HPA-1a») и «PLA2» («HPA-1b»). «PL<sup>A2</sup>» — тромбоцитарный антиген, часто связанный с такими клиническими расстройствами, как посттрансфузионная пурпура и неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения.

Диморфизм «PL<sup>A1</sup>/PL<sup>A2</sup>» ведет к замене нуклеотида «Т» на «С» в позиции «1565» в экзоне 2, что, в свою очередь, приводит к замене аминокислоты «Leu33» на «Pro33». Частота аллеля «Pro33» в кавказской популяции составляет около 15%, среди африканцев — около 8%, у азиатов встречается крайне редко.

Два других диморфизма GPIIIa — «Arg143Gln» и «Arg489Gln» — встречаются у 1–3% азиатов и, по-видимому, их нет у европейцев и в африканской популяции.

Субъединица GbII тромбоцитарного фибриногенового рецептора состоит из двух наиболее частых изоформ «Bak<sup>a</sup>/Bak<sup>b</sup>» («HPA-3a/3b»). Менее частый «Bak<sup>b</sup>» («HPA-3b») вариант имеет частоту аллеля 35% и ведет к замене «Т» на «G» в экзоне 26 гена GPIIb, что, в свою очередь, ведет к замене аминокислоты «Ile» на «Ser» в позиции «843».

Замена «Leu33Pro» в молекуле GPIIIa вызывает множественные конформационные изменения в пределах GPIIb/IIIa-рецептора. Такие структурные изменения могут теоретически нарушать:

- а) лигандное связывание с конформационно активным GPIIb/IIIa-рецептором и/или
- б) «пострецепторные» эффекты (*outside-in* сигнал).

Согласно экспериментальным данным, «PL<sup>A2</sup>» вариант GPIIb/IIIa ассоциируется с повышением связывания с «иммобилизованным» фибриногеном, тирозинфосфорилирования, актинового изменения цитоскелета и ретракции сгустка.

Таким образом, «Leu33Pro»-полиморфизм гена может индуцировать «тонкие» изменения функции тромбоцита, которые включают влияние на сигнальные пути.

Считается, что аллель «Pro33» может индуцировать мягкую протромботическую тенденцию.

Следует также отметить, что  $\beta_3$ -интегриновые субъединицы, содержащие «Leu33Pro»-полиморфизм, также присутствуют на других клетках —

эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных — в составе витронектинового рецептора. Поскольку витронектиновый рецептор опосредует пролиферативный ответ на сосудистое повреждение, возможно, «Leu33Pro»-полиморфизм обладает множественными эффектами, включая тромбоз и атеросклероз.

Результаты исследований по определению взаимосвязи риска развития ССЗ с полиморфизмами тромбоцитарных рецепторов весьма противоречивы. Тем не менее подтверждается возможная роль полиморфизма «Leu33Pro» в возникновении коронарного тромбоза у пациентов с клиническими проявлениями коронарной болезни, подвергшихся процедурам чрескожной или хирургической реваскуляризации. В итоге замена «Leu33Pro» в молекуле GPIIIa ассоциируется с некоторым повышением тромбогенности тромбоцитов *in vitro*, но не считается значительным фактором риска артериальных тромботических заболеваний в общей популяции. Впервые данные о роли варианта «HPA-1b» в патогенезе атеротромбоза были отмечены в 1996 г.: вариант «HPA-1b» у лиц моложе 60 лет с инфарктом миокарда встречается в 3,6 раза чаще, чем в контрольной группе. При этом риск инфаркта миокарда при наличии этого варианта гена повышается в 6 раз. Согласно результатам двух метаанализов, аллель «Pro33» может ассоциироваться с небольшим (5–10%) общим повышением риска инфаркта миокарда [Burr D. et al., 2003; Di Castelnuovo A. et al., 2005]. Интересно, что наличие аллеля PL<sup>A2</sup> ассоциируется с аспиринорезистентностью. Показано, что у аспиринорезистентных пациентов вариант «PL<sup>A2</sup> GPIIb/IIIa» встречается достоверно чаще, чем у пациентов с нормальным ответом на терапию аспирином. Также было отмечено, что отношение шансов развития аспиринорезистентности у пациентов с аллелем «PL<sup>A2</sup>» по сравнению с группой контроля составляет 6:1. Причем при гомозиготном носительстве аллеля «PL<sup>A2</sup>» аномальный ответ при применении аспирина наблюдался в 100% случаев.

Поскольку полиморфизм «Leu33Pro» может сочетаться с другими более «функциональными» как в пределах GPIIIa-, так и GPIIb-генов, возможно, в таких случаях риск артериальных тромбозов значительно повышается. Риск атеротромбоза при варианте «HPA-1b» особенно высок у молодых пациентов при наличии других факторов риска (например, курение).

Согласно последним данным, полиморфизм «Ile843Ser» гликопротеина демонстрирует *in vitro* повышенную агрегацию тромбоцитов и снижение ретракции. Эпидемиологические и биологические

данные не свидетельствуют о значительной роли полиморфизма «Ile843Ser» («2622T/G») в возникновении атеротромбоза и связанных с ним осложнений. Возможно, существует взаимосвязь между «Ser843»-вариантом GPIIb и повышением риска артериальных тромботических заболеваний у женщин в пременопаузе при условии одновременного присутствия других кардиоваскулярных факторов риска. Тем не менее интересен тот факт, что у молодых женщин с полиморфизмом «Ser843» отмечается повышенная активация GPIIb/GPIIIa в ответ на тромбоцитарные агонисты по сравнению с молодыми мужчинами, имеющими тот же полиморфизм.

Связь других полиморфизмов GPIIb/IIIa («Arg145Gln» и «Arg489Gln» в субъединице IIIa) с повышением риска артериальных тромбозов не была обнаружена.

**Гликопротеин Ia/IIa** ( $\alpha_2\beta_1$ -интегрин, VLA-2, CD49b/CD29) опосредует бивалентную катион-зависимую адгезию тромбоцитов к коллагену и участвует в активации и стабильной адгезии тромбоцитов к экспонированному субэндотелию сосудов. Врожденный или приобретенный дефицит GPIa/IIa ассоциируется, как правило, с геморрагическим диатезом и дефектным ответом на коллаген *in vitro*. Помимо тромбоцитов,  $\alpha_2\beta_1$ -интегриновый рецептор присутствует на фибробластах, активированных Т-лимфоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках. На клетках двух последних типов рецептор связывается с коллагеном и ламинином, участвуя в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса и миграции клеток.

Описано несколько единичных нуклеотидных полиморфизмов GPIa ( $\alpha_2$ -интегрин) субъединицы: «C807T»-полиморфизм (кодон для «Phe224») без замены аминокислотной последовательности, который часто ассоциируется с другим полиморфизмом — «G873A» (кодон для «Trp246»), а также с рядом других полиморфизмов.

Аллель «807T» встречается у 35% представителей кавказской расы, чуть реже среди афроамериканцев и более характерен для коренного населения Америки.

Полиморфизм «G1648A» гена GPIa сопровождается заменой аминокислотной последовательности «Glu505Lys» и отвечает за тромбоцитарную HPA-5-систему. Частота аллеля «Lys505» составляет у афроамериканцев около 15%, среди кавказской расы — 10%, у азиатов — 5%. Аллель «Lys505» всегда наблюдается в комбинации с аллелем «807C» гена GPIa. Таким образом, диморфизм «C807T» и «Glu505Lys» определяет три наиболее часто отмечаемых гаплотипа GPIa:

«807C/Glu505» (аллель «A1»), «807T/Glu505» (аллель «A2») и «807C/Lys505». Частота этих гаплотипов в популяции составляет 36, 56 и 8% соответственно.

Следует отметить, что поверхностная концентрация рецепторов GPIa/GPIIa весьма незначительна (около 1 тыс. на тромбоцит) по сравнению с другими адгезивными рецепторами тромбоцитов. Однако количество рецепторов может сильно варьировать среди здоровых людей (в 5–10 раз). В свою очередь, «плотность» рецепторов на поверхности тромбоцитов коррелирует с коллаген-индуцированной адгезией тромбоцитов и агрегацией *in vitro*. По сравнению с «807C», нуклеотидный вариант «807T» GPIa ассоциируется с повышением плотности рецептора GPIa/GPIIa и коллаген-индуцированной адгезии *ex vivo* в условиях нарушений кровотока, характерных для артериальных сосудов. Важная роль полиморфизма GPIa «С807Т» в регуляции системы гемостаза подтверждается фактом, что у пациентов с болезнью Виллебранда этот полиморфизм сочетается со сниженным риском серьезных геморрагий и повышенной опасностью раннего начала артериальных тромбоцитарных заболеваний.

Аллель «807Т» также ассоциируется с повышением плотности рецептора на других клетках (в частности, моноцитах и активированных лимфоцитах), что потенциально может способствовать развитию атеротромботических поражений путем модулирования воспалительного ответа на сосудистое повреждение.

Клинические исследования свидетельствуют, что вариант «807Т» гликопротеина Ia может ассоциироваться с повышением риска артериальных тромбоцитарных заболеваний в молодом возрасте и считается своеобразным генетическим маркером предрасполо-

женности к ним, а также, возможно, и к микрососудистым нарушениям у больных диабетом. Безусловно, необходимы дополнительные исследования для подтверждения взаимодействия «807Т»-варианта GPIa с традиционными факторами кардиоваскулярного риска, а также изучение потенциальных взаимодействий с другими возможными причинами, которые влияют на адгезию тромбоцитов к коллагену (например, плазменный уровень vWF).

Интересно, что экспрессия рецептора  $\alpha_2\beta_1$  может регулироваться под действием половых гормонов. Показано, что адгезия тромбоцитов к коллагену 1-го типа меняется в зависимости от фазы менструального цикла. Эстрогеновые рецепторы экспрессируются на эндотелии и могут, в свою очередь, влиять на функцию  $\alpha_2\beta_1$ -рецепторов. На поверхности тромбоцитов были обнаружены андрогеновые рецепторы. Таким образом, половые гормоны могут регулировать функциональную активность тромбоцитов мужчин и женщин.

**Гликопротеин Ib–IX–V (CD42)** представляет собой главный тромбоцитарный рецептор для vWF плотностью 25 тыс. на тромбоцит. Комплекс Ib–IX–V — это гексамер, включающий в состав 1 молекулу GPV и по две молекулы GPIX, Iba и Ib $\beta$  (схема 3.16). GPIba содержит в экстрацеллюлярном домене сайты связывания с vWF и тромбином. Функция GPIb $\beta$  до настоящего времени точно не установлена, однако предполагается, что он, а также GPIX выполняют роль белков-шаперонов, защищающих GPIba от деградации лизосомальными ферментами при интернализации и обеспечивающих его связывание с мембраной тромбоцитов и образование функционального комплекса Ib–IX–V. GPV обеспечивает стабильность комплекса Ib–IX–V.

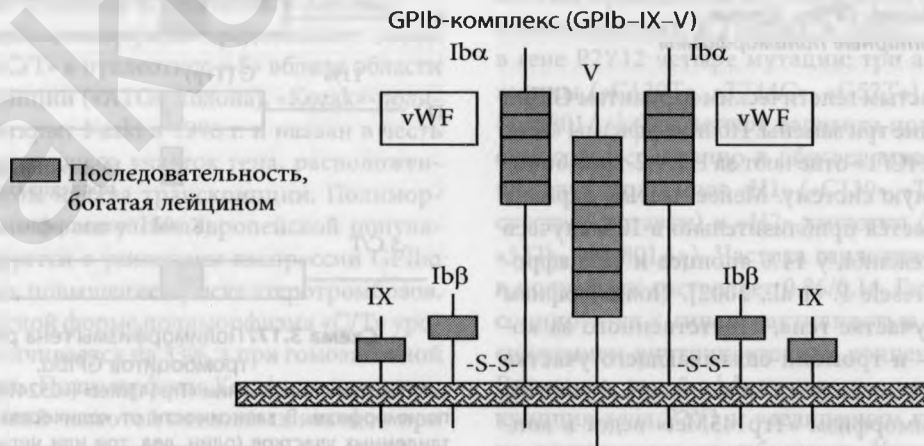


Схема 3.16. Структура рецептора GPIb-комплекса (GPIb–IX–V)

Связывание тромбоцитов с субэндотелиальным vWF через гликопротеин Ib-IX-V важно для начальных этапов адгезии тромбоцитов в области поврежденной сосудистой стенки в условиях высокой скорости кровотока (как в артериолах или в атеросклеротических артериях). Рецептор GPIb-IX-V также содержит высокоаффинный связывающий сайт для тромбина и вносит вклад в тромбин-опосредованную активацию тромбоцитов и прокоагулянтную активность. Наконец, GPIb-IX-V является контррецептором для эндотелиального Р-селектина и опосредует ролинг тромбоцитов вдоль воспаленного эндотелия. При активации комплекса GPIb-IX-V при связывании с vWF происходит активация протеинкиназы С и тирозинкиназ, которые активируют каскад арахидоновой кислоты и, следовательно, синтез тромбоксана А<sub>2</sub>. Несмотря на то что GPIX, GPV, GPIb $\alpha$  и GPIb $\beta$  образуют единый функциональный комплекс, их гены локалируются в совершенно различных участках генома (в хромосомах 3q21, 3q29, в коротком и длинном плече хромосомы 22 соответственно).

Мутации в vWF-связывающем участке ассоциируются с двумя редкими геморрагическими дефектами. Синдром Бернара—Сулье является аутосомно-рецессивным расстройством, вызванным дефектом связывания тромбоцитов с vWF.

Болезнь Виллебранда тромбоцитарного типа наследуется аутосомно-доминантно и вызвана увеличением связывания и клиренса vWF в результате мутации в области дисульфидной петли «Cys209–Cys248», локализованной между богатыми лейцином последовательностями и анионным сульфатированным участком.

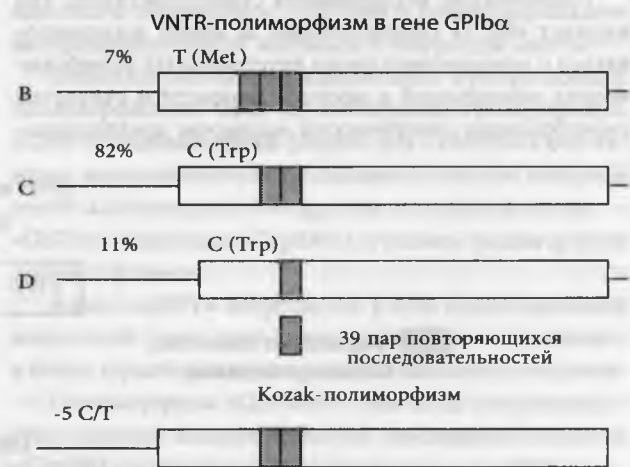
### 3.5.2.2. Полиморфизмы GPIb $\alpha$ . Другие тромбоцитарные полиморфизмы

К наиболее частым генетическим вариантам GPIb $\alpha$  относят следующие три замены. Полиморфизмы «Ко», «Trp145Met», «524C/T» отвечают за НРА-2-тромбоцитарную антигенную систему. Менее частый вариант «Met145» встречается приблизительно в 10% случаев всего белого населения, у 14% японцев и 18% афроамериканцев [Gresele P. et al., 2002]. Полиморфизм локализуется в участке гена, ответственного за кодирование vWF- и тромбин-связывающего участка и поэтому может оказывать влияние на функцию тромбоцитов. Диморфизм «Trp145Met» ведет к конформационным изменениям в области пятого богатого лейцином повторяющего участка N-концевого гло-

булярного домена GPIb $\alpha$ . Хотя этот участок рецептора играет роль связывания с vWF, исследования *in vitro* не свидетельствуют о влиянии замены «Trp145Met» на связывание с vWF или на ристоцетин-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Нет также данных за то, что диморфизм «Trp145Met» влияет на плотность рецепторов GPIb-IX-V.

Ряд клинических исследований свидетельствует о взаимосвязи между полиморфизмом GPIb $\alpha$  «Trp145Met» и риском развития тромботических осложнений, хотя эти данные неоднородны. В испанском исследовании по типу случай–контроль обнаружено двукратное увеличение риска как заболеваний коронарных артерий, так и ишемических цереброваскулярных расстройств в присутствии аллеля «Met145». Интересно, что при анализе подгрупп был обнаружен более высокий риск у женщин и некурящих лиц. Кроме того, выявили большую ассоциацию с транзиторными ишемическими атаками или лакунарными инсультами, чем с атеротромботическими инсультами. Более того, недавно было показано отсутствие взаимосвязи между «Trp145Met» и развитием атеротромботического инсульта.

Второй полиморфизм представляет собой варьирующее количество tandemных повторов (*variable number of tandem repeats*, VNTR) из 13 аминокислотных последовательностей в GPIb $\alpha$  — «Ser399–Trp411» (схема 3.17). В зависимости от количества повторов (один, два, три или четыре) различаются и аллели



**Схема 3.17.** Полиморфизмы гена рецептора тромбоцитов GPIb $\alpha$ .

«VNTR», сцепленный с ним «Trp145Met» («C524T») и «-5 C/T»-Kozak-полиморфизм. В зависимости от количества повторяющихся tandemных участков (один, два, три или четыре) различаются и аллели («D», «C», «B» или «A»). Их частота в европейской популяции составляет 11, 82 и 7% соответственно

(«D», «C», «B» или «A», с молекулярной массой 159, 162, 168 и 153 кДа соответственно). «VNTR-C»-аллель наиболее распространена в общей популяции (от 55% у японцев до 85% у кавказской расы). Частота других аллелей «VNTR» широко варьирует среди разных этнических групп. «D»-вариант встречается у 30% японцев, у 8% европейцев и у 4% афроамериканцев. «A»-аллель обнаруживается исключительно у азиатов.

Так как в последовательности «VNTR» содержится много остатков «Pro», «Ser» и «Thr», подвергающихся гликозилированию, при увеличении количества tandemных повторов молекула GPIIb удлинится и приобретает способность связываться с большим количеством тромбина и vWF. Таким образом, наличие полиморфизма «VNTR-A» или «B» с большим количеством tandemных повторов может считаться фактором риска атеротромбоза.

«VNTR» и «Tgr145Met»-полиморфизм наследуются сцепленно. При этом в европейской и азиатской популяциях «Tgr145»-аллель ассоциируется исключительно с «VNTR-C»- и «VNTR-D»-вариантами, в то время как «Met145» — с «VNTR-A»- и «VNTR-B»-вариантами. Однако у афроамериканцев «Met145/VNTR-C»- и «Tgr145/VNTR-B»-гаплотипы имеют частоту 2 и 6% соответственно вследствие неполного сцепления.

Что касается клинических исследований взаимосвязи между полиморфизмом «VNTR» и атеротромботическими заболеваниями, то, по предварительным данным, «VNTR-A»- и «VNTR-B»-аллели наиболее часто ассоциируются с коронарной болезнью. В европейской популяции «VNTR-B/C»-генотип ассоциируется с 2–3-кратным увеличением риска коронарной болезни и ишемических цереброваскулярных заболеваний. В то же время не обнаружено взаимосвязи между генотипом «VNTR» и риском развития инфаркта миокарда во Франции и инсультов в Англии.

GPIIb «Kozak»-диморфизм представляет собой полиморфизм «C/T» в нуклеотиде «-5» вблизи области начала транскрипции («ATG»-кодона). «Kozak»-полиморфизм был открыт Kaski в 1996 г. и назван в честь ученого, исследовавшего участок гена, расположенный перед местом начала транскрипции. Полиморфизм «-5C» выявляется у 15% европейской популяции и ассоциируется с усилением экспрессии GPIIb и, следовательно, повышением риска атеротромбозов. При гетерозиготной форме полиморфизма «C/T» уровень GPIIb увеличивается на 33%, а при гомозиготной форме — на 50%. Полиморфизм Kozak ассоциируется с более высокой частотой летальных исходов при инфаркте миокарда у молодых пациентов (в возрасте до 62 лет).

**Другие тромбоцитарные полиморфизмы.** Описан полиморфизм Fc-рецепторов «His131/Arg» тромбоцитов FcγRIIA, связывающихся с иммуноглобулинами. Вариант «Arg131» ассоциируется с гиперреактивностью тромбоцитов. В связи с тем что FcγRIIA участвует в активации тромбоцитов, была изучена роль полиморфизма этого рецептора в возникновении гепарин-индуцированной тромбоцитопении. У лиц с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией гомозиготный вариант «Arg131» выявлялся достоверно чаще, чем в контрольной группе (в 37 и 17% соответственно).

**Полиморфизм α<sub>2</sub>-адренергических рецепторов (A2AR).** Последние опосредуют эпинефрин-индуцированную адгезию тромбоцитов. Вариант «Lys251» полиморфизма «Asn51Lys» связан с развитием гиперреактивности тромбоцитов вследствие активации связывания α<sub>2</sub>-адренергического рецептора с внутриклеточным посредником передачи сигнала — G-белком. Интересно, что вариант «825T» полиморфизма «C825T» связан с увеличением активации тромбоцитов под влиянием эпинефрина и АДФ.

Большую роль в регуляции агрегации играют тромбоцитарные рецепторы АДФ — P2Y1 и P2Y12. Первый (P2Y1) связан с Gq-белками и под влиянием АДФ обеспечивает повышение внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> в тромбоцитах. Второй (P2Y12) спарен с Gi-рецептором и при активации под действием АДФ ингибирует аденилатциклазу и обеспечивает снижение уровня циклического аденозинмонофосфата. Оба эти механизма приводят к экспрессии GPIIb/IIIa-рецепторов на поверхности тромбоцитов и активации агрегации. Важная роль рецепторов P2Y12 в регуляции процессов агрегации подтверждается эффективностью применения их блокаторов — тиклопидина и клопидогрела. P. Fontana и соавт. (2003) выявили в гене P2Y12 четыре мутации: три аминокислотные замены («C139T», «T744C», «G52T») и одну вставку («ins801A»). Все четыре варианта полиморфизма наследуются сцепленно и обуславливают формирование двух гаплотипов «H1» («C139», «T744», «G52», отсутствие вставки) и «H2»-гаплотип («139T», «744C», «52T», «ins801A»). Частота гаплотипов «H1» и «H2» в популяции составляет 0,86/0,14. Гаплотип «H2» ассоциируется с гиперреактивностью тромбоцитов и снижением внутриклеточной концентрации цАМФ. Возможно, такой эффект связан с активацией транскрипции гена P2Y1 и увеличением количества P2Y1 на поверхности тромбоцитов. Учитывая значение рецепторов АДФ для процессов агрегации, можно

предположить, что носители гаплотипа «H2» обладают повышенным риском развития ССЗ и/или сниженной чувствительностью к антиагрегантам.

## Литература

- Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М. и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. — М.: Триада-Х, 2005. — 215 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.
- Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Метаболический синдром и тромбофилия — состояния высокого риска у беременных // Р.М.Ж. — 2006. — С. 53–60.
- Пшеничникова Т.Б., Пшеничникова Е.Б. Оптимизация ведения женщин с синдромом поликистозных яичников, метаболическим синдромом и тромбофилией // Р.М.Ж. — 2006. — С. 49–52.
- Agirbasli M. Pivotal role of plasminogen-activator inhibitor 1 in vascular disease // Int. J. Clin. Pract. — 2005. — V. 59 (1). — P. 102–106.
- Allaart C.F., Poort S.R., Rosendaal F.R. et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect // Lancet. — 1993. — V. 341 (8838). — P. 134–138.
- Almasy L., Soria J.M., Souto J.C. et al. A locus on chromosome 2 influences levels of tissue factor pathway inhibitor: results from the GAIT study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — V. 25 (7). — P. 1489–1492.
- Ameziane N., Seguin C., Borgel D. et al. The -33T->C polymorphism in intron 7 of the TFPI gene influences the risk of venous thromboembolism, independently of the factor V Leiden and prothrombin mutations // Thromb. Haemost. — 2002. — V. 88 (2). — P. 195–199.
- Arruda V.R., Annichino-Bizacchi J.M., Goncalves M.S. et al. Prevalence of prothrombin gene variant (nt20201A) in venous thrombosis and arterial disease // Thromb. Haemost. — 1997. — V. 78. — 1430–1433.
- Bang C.O., Park H.K., Ahn M.Y. et al. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and insertion/deletion polymorphism of the tissue-type plasminogen activator gene in atherothrombotic stroke // Cerebrovasc. Dis. — 2001. — V. 11 (4). — P. 294–299.
- Bayston T.A., Ireland H., Olds R.J. et al. A polymorphism in the human coagulation factor V gene // Hum. Mol. Genet. — 1994. — V. 3 (11). — P. 2085.
- Bertina R.M. Elevated clotting factor levels and venous thrombosis // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2003/2004. — V. 33 (5–6). — P. 395–400.
- Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // Nature. — 1994. — V. 369 (6475). — P. 64–67.
- Bertina R.M., Poort S.R., Vos H.L. et al. The 46C->T polymorphism in the factor XII gene (F12) and the risk of venous thrombosis // J. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 3 (3). — P. 597–599.
- Bick R.L. Disorders of thrombosis and haemostasis // Clinical. and laboratory practice. — 3<sup>rd</sup> ed. — USA: Lippincott Williams and Walkins, 2002. — P. 446.
- Brattstrom L., Lindgren A., Israelsson B. et al. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects // J. Intern. Med. — 1994. — V. 236 (6). — P. 633–641.
- Burr D., Doss H., Cooke G.E. et al. A meta-analysis of studies on the association of the platelet P1A polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of coronary heart disease // Stat. Med. — 2003. — V. 22 (10). — P. 1741–1760.
- Burzotta F., Paciaroni K., De Stefano V. et al. G20210A prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects // Heart. — 2004. — V. 90 (1). — P. 82–86.
- Cadroy Y., Sie P., Boneu B. Frequency of a defective response to activated protein C in patients with a history of venous thrombosis // Blood. — 1994. — V. 83 (7). — P. 2008–2009.
- Carter A.M., Catto A.J., Grant P.J. Association of the alpha-fibrinogen Thr312Ala polymorphism with poststroke mortality in subjects with atrial fibrillation // Circulation. — 1999. — V. 99. — P. 2423–2426.
- Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E. et al. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls // Arch. Neurol. — 2004. — V. 61 (11). — P. 1652–1661.
- Castaman G., Faioni E.M., Tosetto A. et al. The factor V HR2 haplotype and the risk of venous thrombosis: a meta-analysis // Haematologica. — 2003. — V. 88 (10). — P. 1182–1189.
- Ceclie H., Bertina R.M., van Hylckama V.A. et al. Polymorphisms in the prothrombin gene and their association with plasma prothrombin levels // Thromb. Haemost. — 2001. — V. 85. — P. 1066–1070.
- Chen C.H., Eng H.L., Chang C.J. et al. 4G/5G promoter polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1, lipid profiles, and ischemic stroke // J. Lab. Clin. Med. — 2003. — V. 142 (2). — P. 100–105.
- Cooper D.N., Krawczak M. Venous thrombosis from genes to clinical medicine // BIOS. — USA: Scientific Publishers Ltd., 1997. — P. 352.



Cui J. et al. Fatal haemorrhage and incomplete block to embryogenesis in mice lacking coagulation factor V // *Nature*. — 1996. — V. 384. — P. 66–68.

Dahlback B. Human coagulation factor V purification and thrombin-catalyzed activation // *J. Clin. Invest.* — 1980. — V. 66 (3). — P. 583–591.

Dahlback B. Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thromboembolism // *J. Clin. Invest.* — 1994. — V. 94. — P. 923–927.

Dahlback B., Carlsson M., Svensson P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — V. 90 (3). — P. 1004–1008.

Dahlback B., Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1994. — V. 91 (4). — P. 1396–1400.

Dahlback B., Villoutreix B.O. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — V. 25 (7). — P. 1311–1320.

Dahm A., van Hylckama V.A., Bendz B. et al. Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis // *Blood*. — 2003. — V. 101 (11). — P. 4387–4392.

Dai K., Gao W., Ruan C. The Sma I polymorphism in the von Willebrand factor gene associated with acute ischemic stroke // *Thromb. Res.* — 2001. — V. 104. — P. 389–395.

de Fouw N.J., van Tilburg N.H., Haverkate F. et al. Activated protein C accelerates clot lysis by virtue of its anticoagulant activity // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. — 1993. — V. 4. — P. 201–210.

De Stefano V., Rossi E., Paciaroni K. et al. Different circumstances of the first venous thromboembolism among younger or older heterozygous carriers of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene // *Haematologica*. — 2003. — V. 88 (1). — P. 61–66.

Di Castelnuovo A., de Gaetano G., Benedetta Donati M. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism and coronary artery disease: implications for clinical practice // *Amer. J. Pharmacogenomics*. — 2005. — V. 5 (2). — P. 93–99.

Dizon-Townson D.S., Meline L., Nelson L.M. et al. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — V. 177 (2). — P. 402–405.

Dizon-Townson D.S., Nelson L.M., Easton K. et al. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — V. 175 (1). — P. 902–905.

Doix S., Mahrousseh M., Jolak M. et al. Factor V Leiden and myocardial infarction: a case, review of the literature with a meta-analysis // *Ann. Cardiol. Angiol.* — 2003. — V. 52 (3). — P. 143–149.

Dolan G., Neal K., Cooper P. et al. Protein C, anti-thrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group // *Brit. J. Haematol.* — 1994. — V. 86 (4). — P. 798–803.

Duering C., Kosch A., Langer C. et al. Total tissue factor pathway inhibitor is an independent risk factor for symptomatic paediatric venous thromboembolism and stroke // *Thromb. Haemost.* — 2004. — V. 92 (4). — P. 707–712.

Ebert R.F. Index of Variant Human Fibrinogen. — USA, Florida, Boca Raton: CRC Press, 1994.

Endler G., Mannhalter C. Polymorphisms in coagulation factor genes and their impact on arterial and venous thrombosis // *Clin. Chim. Acta*. — 2003. — V. 330 (1–2). — P. 31–55.

Fedi S., Sofi F., Brogi D. et al. Low protein Z plasma levels are independently associated with acute coronary syndromes // *Thromb. Haemost.* — 2003. — V. 90 (6). — P. 1173–1178.

Folsom A.R., Cushman M., Tsai M.Y. et al. A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors // *Blood*. — 2002. — V. 99 (8). — P. 2720–2725.

Fontana P., Dupont A., Gandrille S. et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y<sub>12</sub> gene sequence variations in healthy subjects // *Circulation*. — 2003. — V. 108 (8). — P. 989–995.

Gallimore M.J., Harris S.L., Jones D.W. et al. Plasma levels of factor XII, prekallikrein and high molecular weight kininogen in normal blood donors and patients having suffered venous thrombosis // *Thromb. Res.* — 2004. — V. 114 (2). — P. 91–96.

Gandrille S., Borgel D., Eschwege-Gufflet V. et al. Identification of 15 different candidate causal point mutations and three polymorphisms in 19 patients with protein S deficiency using a scanning method for the analysis of the protein S active gene // *Blood*. — 1995. — V. 85 (1). — P. 130–138.

Ginsburg D. Identifying novel genetic determinants of hemostatic balance // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3 (8). — P. 1561–1568.

Girolami A., Scarano L., Tormene D. et al. Homozygous patients with the 20210 G to A prothrombin polymorphism

- remain often asymptomatic in spite of the presence of associated risk factors // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2001. — V. 7. — P. 122–125.
- Girolami A., Simioni P., Girolami B. et al.* A novel dysfunctional protein C (protein C Padua 2) associated with a thrombotic tendency: substitution of Cys for Arg-1 results in a strongly reduced affinity for binding of  $\text{Ca}^{2+}$  // *Brit. J. Haematol.* — 1993. — V. 85 (3). — P. 521–527.
- Glueck C.J., Kupferminc M.J., Fontaine R.N. et al.* Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — V. 97 (1). — P. 44–48.
- Greeg I.A.* Venous thrombosis in women. Pregnancy, contraceptive pill and hormone replacement therapy. — Parthenon Publishing, 2003. — P. 111.
- Gresele P., Page C., Fuster V. et al.* Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders. — N.Y.: Cambridge University Press, 2002. — P. 1101.
- Hallam P.J., Millar D.S., Krawczak M. et al.* Population differences in the frequency of the factor V Leiden variant among people with clinically symptomatic protein C deficiency // *J. Med. Genet.* — 1995. — V. 32 (7). — P. 543–545.
- Hassan H.J., Leonardi A., Chelucci C. et al.* Blood coagulation factors in human embryonic-fetal development: preferential expression of the FVII/tissue factor pathway // *Blood.* — 1990. — V. 76 (6). — P. 1158–1164.
- Haywood S., Liesner R., Pindora S. et al.* Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review // *Arch. Dis. Child.* — 2005. — V. 90 (4). — P. 402–405.
- Henkens C.M., van der Meer J., Hillege J.L. et al.* The clinical expression of hereditary protein C and protein S deficiency: a relation to clinical thrombotic risk factors and to levels of protein C and protein S? // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 1993. — V. 4 (4). — P. 555–562.
- Hillarp A., Dahlback B., Zoller B.* Activated protein C resistance: from phenotype and genotype and clinical practice // *Blood Rev.* — 1995. — V. 9. — P. 201–212.
- Hoibraaten E., Qvigstad E., Andersen T.O. et al.* The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism—results from a randomized, double-blind, clinical trial // *Thromb. Haemost.* — 2001. — V. 85 (5). — P. 775–781.
- Hoke M., Kyrle P.A., Minar E. et al.* Tissue factor pathway inhibitor and the risk of recurrent venous thromboembolism // *Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 94 (4). — P. 787–790.
- Holmer S.R., Schunkert H.* Adaptive and genetic alterations of the renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy and failure // *Basic. Res. Cardiol.* — 1996. — V. 91 (2). — P. 65–71.
- Honein M.A., Paulozzi L.J., Mathews T.J. et al.* Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects // *J.A.M.A.* — 2001. — V. 285 (23). — P. 2981–2986.
- Incalcaterra E., Hoffmann E., Averna M.R. et al.* Genetic risk factors in myocardial infarction at young age // *Minerva Cardioangiol.* — 2004. — V. 52 (4). — P. 287–312.
- Jeunemaitre X., Soubrier E., Kotevlev Y.V. et al.* Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen // *Cell.* — 1992. — V. 71 (1). — P. 169–180.
- Juul K. et al.* Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — V. 140 (5). — P. 330–337.
- Kanaji T., Okamura T., Osaki K. et al.* A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-untranslated region of the coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level // *Blood.* — 1998. — V. 91 (6). — P. 2010–2014.
- Katayama K., Hashimoto N., Tanaka Y. et al.* Identification of a novel amino acid deletion mutation and a very rare single nucleotide variant in a Japanese family with type I antithrombin deficiency // *Thromb. Res.* — 2005. — V. 116 (3). — P. 215–221.
- Kemkes-Matthes B., Matthes K.J. et al.* R255h amino acid substitution of protein Z identified in patients with factor V Leiden mutation // *Brit. J. Haematol.* — 2005. — V. 128 (2). — P. 248–252.
- Kim R.J., Becker R.C.* Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies // *Amer. Heart J.* — 2003. — V. 146 (6). — P. 948–957.
- Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M.* Consultative haemostasis and thrombosis // *Elsivier. Science.* — 2002. — P. 617.
- Kobbervig C., Williams E.* FXIII polymorphisms, fibrin clot structure and thrombotic risk // *Biophys. Chem.* — 2004. — V. 112 (2–3). — P. 223–228.
- Koeleman B.P., Reitsma P.H., Allaart C.F. et al.* Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families // *Blood.* — 1994. — V. 84 (4). — P. 1031–1035.
- Koster T., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. et al.* Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms — the Leiden Thrombophilia Study (LETS) // *Thromb. Haemost.* — 1994. — V. 71 (6). — P. 719–722.
- Le Flem L., Mennen L., Aubry M.L. et al.* Thrombomodulin promoter mutations, venous thrombosis, and vari-



cose veins // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — V. 21 (3). — P. 445–451.

*Lensen R., Bertina R.M., Vandenbroucke J.P. et al.* High factor VIII levels contribute to the thrombotic risk in families with factor V Leiden // *Brit. J. Haematol.* — 2001. — V. 114 (2). — P. 380–386.

*Libourel E.J., Bank I., Meinardi J.R. et al.* Co-segregation of thrombophilic disorders in factor V Leiden carriers; the contributions of factor VIII, factor XI, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and lipoprotein (a) to the absolute risk of venous thromboembolism // *Haematologica.* — 2002. — V. 87. — 1068–1073.

*Lunghi B., Iacoviello L., Gemmati D. et al.* Detection of new polymorphic markers in the factor V gene: association with factor V levels in plasma // *Thromb. Haemost.* — 1996. — V. 75 (1). — P. 45–48.

*Lowe G.D.O., Woodward M., Vessey M.P. et al.* Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45–64 years: relationship to hormone replacement therapy // *Thromb. Haemost.* — 2000. — V. 83. — P. 530–535.

*Malinow M.R.* Homocyst(e)ine, vitamins and genetic interactions in vascular disease // *Can. J. Cardiol.* — 1999. — V. 15 (1). — P. 31–34.

*Michelson A.D.* Platelets. — USA: Academic Press, 2002. — P. 956.

*Middendorf K., Gohring P., Huehns T.Y. et al.* Prevalence of resistance against activated protein C resulting from factor V Leiden is significantly increased in myocardial infarction: investigation of 507 patients with myocardial infarction // *Amer. Heart J.* — 2004. — V. 147 (5). — P. 897–904.

*Morita H., Kurihara H., Sugiyama T. et al.* Polymorphism of the methionine synthase gene: association with homocysteine metabolism and late-onset vascular diseases in the Japanese population // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — V. 19 (2). — P. 298–302.

*Nichols W.C., Amano K., Cacheris P.M. et al.* Moderation of hemophilia A by the factor V R506Q mutation // *Blood.* — 1996. — V. 88. — P. 1183–1187.

*Niessner A., Graf S., Nikfardjam M. et al.* Circulating t-PA antigen predicts major adverse coronary events in patients with stable coronary artery disease—a 13-year follow-up // *Thromb. Haemost.* — 2003. — V. 90 (2). — P. 344–350.

*Norstrom E., Thorelli E., Dahlback B.* Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge // *Blood.* — 2002. — V. 100 (2). — P. 524–530.

*Nowak-Gottl U., Koch H.G., Aschka I. et al.* Persistence to activated protein C (APCR) in children with venous

and arterial thromboembolism // *Brit. J. Haematol.* — 1996. — V. 92. — P. 992–998.

*Oguzulgen I.K., Ekim N., Erkekol F.O. et al.* Is tissue-plasminogen activator gene polymorphism a risk factor for venous thromboembolism in every population? // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2005. — V. 19 (1). — P. 61–63.

*Pabinger I., Kyrle P.A., Heisteringer M. et al.* The risk of thromboembolism in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency: a prospective cohort study // *Thromb. Haemost.* — 1994. — V. 71 (4). — P. 441–445.

*Pabinger I., Schneider B.* Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft fur Thrombose-und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1996. — V. 16 (6). — P. 742–748.

*Pauer H.U., Burfeind P., Kosterling H. et al.* Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions // *Fertil. Steril.* — 2003. — V. 80 (3). — P. 590–594.

*Peterson J.C., Spence J.D.* Vitamins and progression of atherosclerosis in hyper-homocyst(e)inaemia // *Lancet.* — 1998. — V. 351 (9098). — P. 263.

*Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. et al.* A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis // *Blood.* — 1996. — V. 88. — P. 3698–3703.

*Reitsma P.H., Ploos van A.H.K., Bertina R.M.* Three novel mutations in five unrelated subjects with hereditary protein S deficiency type I // *J. Clin. Invest.* — 1994. — V. 93 (2). — P. 486–492.

*Ridker P.M., Baker M.T., Hennekens C.H. et al.* Alu-repeat polymorphism in the gene coding for tissue-type plasminogen activator (t-PA) and risks of myocardial infarction among middle-aged men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — V. 17 (9). — P. 1687–1690.

*Rintelen C., Pabinger I., Knold B. et al.* Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden // *Thromb. Haemost.* — 1996. — V. 75. — P. 229–232.

*Rosendaal F.R., Doggen C.J., Zivelin A. et al.* Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant // *Thromb. Haemost.* — 1998. — V. 79. — P. 706–708.

*Sanson B.J., Friederich P.W., Simioni P. et al.* The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women // *Thromb. Haemost.* — 1996. — V. 75 (3). — P. 387–388.

*Santamaria A., Oliver A., Borrell M. et al.* Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-

- activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels // *Stroke*. — 2003. — V. 34 (10). — P. 2387–2391.
- Sartori M.T., Saggiorato G., Spiezia L. et al.* Influence of the Alu-repeat I/D polymorphism in t-PA gene intron 8 on the stimulated t-PA release after venous occlusion // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2003. — V. 9 (1). — P. 63–69.
- Schunkert H., Hense H.W., Holmer S.P. et al.* Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy // *New Engl. J. Med.* — 1994. — V. 330. — P. 1634–1638.
- Simioni P., Prandoni P., Lensing A.V. et al.* The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden) // *New Engl. J. Med.* — 1997. — V. 336. — P. 339–403.
- Soria J.M., Almasy L., Souto J.C. et al.* A genome search for genetic determinants that influence plasma fibrinogen levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — V. 25 (6). — P. 1287–1292.
- Souri M., Koseki-Kuno S., Iwata H. et al.* A naturally occurring E30Q mutation in the Gla domain of protein Z causes its impaired secretion and subsequent deficiency // *Blood*. — 2005. — V. 105 (8). — P. 3149–3154.
- Staessen J.A., Kuznetsova T., Wang J.G. et al.* M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk // *J. Hypertens.* — 1999. — V. 17 (1). — P. 9–17.
- Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Trijbels F.J. et al.* Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism // *New Engl. J. Med.* — 1991. — V. 324 (3). — P. 199–200.
- Steen M. et al.* Functional characterization of Factor V Ile359Thr, a novel mutation associated with thrombosis // *Blood*. — 2004. — V. 103. — P. 3381–3387.
- Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K. et al.* The true incidence of this pregnancy complication is unknown, because research. Classically, it was believed that aPL antibodies induced thrombosis // *Fertil. Steril.* — 2005. — V. 84. — P. 331–335.
- Tirado I., Fontcuberta J., Soria J.M.* Rapid detection of the 46C → T polymorphism in the factor XII gene, a novel genetic risk factor for thrombosis, by melting peak analysis using fluorescence hybridization probes. *Genet. Test // Winter*. — 2003. — V. 7 (4). — P. 295–301.
- Tollefsen D.M.* Does heparin cofactor II modulate atherosclerosis and restenosis? // *Circulation*. — 2004. — V. 109 (22). — P. 2682–2684.
- Tripodi A.* Levels of coagulation factors and venous thromboembolism // *Haematologica*. — 2003. — V. 88 (6). — P. 705–711.
- Tsai A.W., Cushman M., Rosamond W.D. et al.* Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE) // *Amer. J. Med.* — 2002. — V. 113 (8). — P. 636–642.
- van der Put N.M., Steegers-Theunissen R.P., Frosst P. et al.* Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida // *Lancet*. — 1995. — V. 346 (8982). — P. 1070–1071.
- van Dijk K., van der Bom J.G., Fischer K. et al.* Do prothrombotic factors influence clinical phenotype of severe haemophilia? // *Thromb. Haemost.* — 2004. — V. 92 (2). — P. 305–310.
- van Hylckama V.A., van der Linden I.K., Bertina R.M. et al.* High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis // *Blood*. — 2000. — V. 95. — P. 3678–3682.
- Vandenbroucke J.P., Koster T., Driest E. et al.* Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation // *Lancet*. — 1994. — V. 344. — P. 1453–1457.
- Wang W.B., Fu Q.H., Ding Q.L. et al.* Characterization of molecular defect of 13387-9delG mutated antithrombin in inherited type I antithrombin deficiency // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. — 2005. — V. 16 (2). — P. 149–155.
- Water N., Tan T., Ashton F. et al.* Mutations within the protein Z-dependent protease inhibitor gene are associated with venous thromboembolic disease: a new form of thrombophilia // *Brit. J. Haematol.* — 2004. — V. 127 (2). — P. 190–194.
- Weltermann A., Eichinger S., Bialonczyk C. et al.* The risk of recurrent venous thromboembolism among patients with high factor IX levels // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — V. 1 (1). — P. 28–32.
- Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N. et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts // *Stroke*. — 2005. — V. 36 (8). — P. 1661–1665.
- Yin Z.F., Huang Z.F., Cui J. et al.* Prothrombotic phenotype of protein Z deficiency // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2000. — V. 97 (12). — P. 6734–6738.
- Zidane M., de Visser M.C., ten Wolde M. et al.* Frequency of the TAFI -438 G/A and factor XIII A Val34Leu polymorphisms in patients with objectively proven pulmonary embolism // *Thromb. Haemost.* — 2003. — V. 90. — P. 439–445.
- Zoller B., Garcia D.F., Hillarp A., Dahlback B.* Thrombophilia as a multigenic disease // *Haematologica*. — 1999. — V. 84. — P. 59–70.

Гомоцистеин — относительно новый, но уже хорошо известный и, безусловно, признанный фактор риска атеросклероза и тромбоза; представляет собой небелковую серосодержащую аминокислоту, синтезируемую в организме из незаменимой аминокислоты метионина путем реакции трансметилирования. Была открыта в 1932 г., но активное изучение ее роли в патологии человека ведется последние 20 лет.

Источником гомоцистеина в организме человека является метионин — незаменимая аминокислота, поступающая с пищей. Основным источником метионина — мясо, яйца, молочные продукты (творог, твердые сорта сыра), меньше его содержится в продуктах растительного происхождения. Уровень гомоцистеина в крови у взрослых составляет 8–10 мкмоль/л; у мужчин этот показатель обычно на 1–2 мкмоль/л выше, чем у женщин, что объясняется в первую очередь большей мышечной массой.

По степени тяжести гипергомоцистеинемия может быть легкой, средней и тяжелой в зависимости от уровня гомоцистеина в плазме крови: 15–25 мкмоль/л, 26–50 мкмоль/л, более 50 мкмоль/л соответственно.

Избыточное накопление гомоцистеина внутри клетки может быть причиной повреждения ДНК, нарушения внутриклеточных обменных процессов (что ведет к нарушению функций клетки, вплоть до ее гибели) и повышения уровня гомоцистеина плазмы крови.

Гомоцистеин обладает способностью оказывать прямое цитотоксическое (повреждающее) действие на эндотелий артерий. Кроме того, гомоцистеин ак-

тивирует систему свертывания крови, агрегационную активность тромбоцитов, способствует повышению в крови содержания холестерина, повышает митотическую активность гладкомышечных клеток сосудов, что в конечном итоге способствует развитию атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний: ишемической болезни и артериальной гипертензии.

Наряду с некоторыми другими нарушениями обмена, гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития атеросклероза [4, 8, 41, 55].

С гипергомоцистеинемией связано возникновение и неблагоприятное клиническое течение разных заболеваний [3], в первую очередь сердечно-сосудистых [28, 38, 45, 58], сопутствующих им, инсулинонезависимого сахарного диабета, разного рода депрессивных состояний, старческой деменции (слабоумия), болезни Альцгеймера [77] и ряда других [25, 30, 33, 39].

Результаты многочисленных исследований показали взаимосвязь гипергомоцистеинемии с различными по выраженности сосудистыми тромбозами и тромбоассоциированными состояниями [15, 37, 40].

В последние годы появились данные о важной роли гипергомоцистеинемии в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных патологиях в акушерской практике [52]. Гипергомоцистеинемия рассматривается как фактор повышенного риска таких акушерских осложнений [17, 51, 64], как привычное невынашивание беременности [43], бесплодие в результате дефектов имплантации зародыша, преэклампсия [67], преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

[32], антенатальная смерть плода, тромбозы и тромбоземболии.

При беременности гипергомоцистеинемия может быть одной из причин врожденных уродств плода [5, 31].

**История вопроса.** Открытие гомоцистеина принято датировать 1932 г., когда Л. Бутц и В. дю Виге получили и описали неизвестное ранее вещество, являвшееся продуктом превращения аминокислоты метионина.

Это вещество оказалось серосодержащей аминокислотой, по химическим свойствам напоминающее цистеин и цистин. Этот бис-( $\gamma$ -амино- $\gamma$ -карбоксипропил)-дисульфид, являющийся «гомологом цистеина», и получил название гомоцистеин [10].

В 1962 г. гомоцистеин был обнаружен в моче умственно отсталых детей, что послужило стимулом к его активному клиническому изучению, в частности к исследованию редких мутаций, связанных с изменением метаболизма аминокислот гомоцистеина и метионина и развитием характерных клинических синдромов.

В 1964 г. Т. Геритсен и Х. Вайсман Х. описали генетический дефект одного из ферментов, принимающих участие в обмене гомоцистеина. Клинически заболевание проявлялось повышением уровня гомоцистеина в крови и гомоцистинурией — выделением его мочой, множественными поражениями сосудов, тромбоземболиями, что приводило к ранней смерти в возрасте 30 лет.

В 1969 г. К. Мак Кули описал заболевание, характерными признаками которого были повышенная концентрация гомоцистеина в крови, прогрессирующий атеросклероз и нарушения свертываемости крови. Эта патология обнаруживалась у новорожденных с недостаточностью ферментов обмена гомоцистеина.

К настоящему времени известен ряд тяжелых нарушений обмена гомоцистеина, которые обусловлены ферментами, участвующими в его метаболизме. Эти заболевания не только проявляются гомоцистинурией (появлением гомоцистеина в моче), но и приводят к развитию поврежденных сосудов, а также нарушениям психики.

Новый этап в изучении гомоцистеина связан с пониманием важной роли этого вещества в развитии сердечно-сосудистой патологии.

В 1976 г. Д. и Б. Уилкен первыми обнаружили, что у взрослых пациентов, страдающих коронарной недостаточностью, часто встречаются нарушения обмена гомоцистеина. Теперь точно установлено, что

при артериальной гипертензии уровень гомоцистеина повышен у большинства пациентов. Сегодня считается, что гипергомоцистеинемия входит в число причин артериальной гипертензии.

В последующие годы проводилось много клинических и эпидемиологических исследований, по результатам которых можно считать доказанным, что наличие высокого уровня гомоцистеина в крови повышает риск раннего развития атеросклероза и тромбоза сосудов сердца, церебральных и периферических артерий независимо от традиционных факторов риска и является прогностическим маркером летального исхода.

Умеренное повышение уровня гомоцистеина в плазме связано с ранним развитием окклюзивных заболеваний сосудов (инфаркт, инсульт), нервно-психических заболеваний, в том числе нарушений когнитивных функций, а также осложнений беременности, возникновения дефектов нервной трубки и других врожденных аномалий.

**Метаболизм гомоцистеина.** Гомоцистеин синтезируется внутриклеточно из метионина, поступившего с пищей, деметилированного в метиониновом цикле.

Плазменный уровень гомоцистеина контролируется двумя различными путями: реметилированием в метионин и транссульфатированием в цистеин.

Для превращения гомоцистеина в метионин в реакции реметилирования требуется метильная группа, которую гомоцистеин может получить от 5-метилтетрагидрофолата, образующегося в фолатном цикле, или от бетаина.

Реметилирование является главным метаболическим путем гомоцистеина, ответственным за его повышение в плазме крови.

Реакции транссульфатирования регулируют высокие концентрации гомоцистеина, возникающие после приема пищи, богатой метионином.

Метаболизм гомоцистеина (схема 4.1) происходит с участием ряда ферментов, основные из которых — метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) и цистатионин- $\beta$ -синтаза (CBS). Помимо ферментов, важную роль в метаболизме гомоцистеина выполняют витамины  $B_6$ ,  $B_{12}$  и фолиевая кислота. Содержание гомоцистеина регулируют почки, которые выводят его из организма. При невозможности полноценного реметилирования гомоцистеина, его превращения в цистеин или выведения из организма развивается состояние гипергомоцистеинемии.

**Метиониновый цикл.** Гомоцистеин — промежуточный продукт обмена аминокислоты метионина

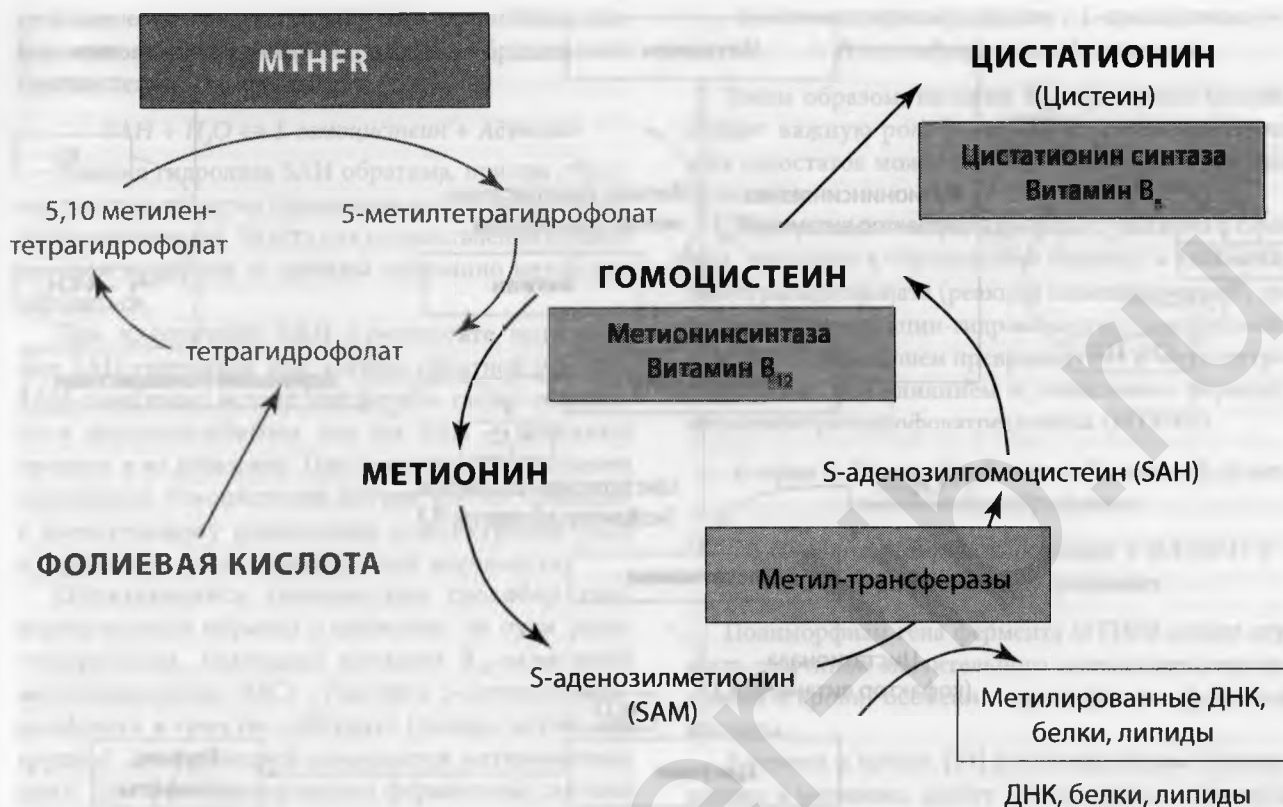
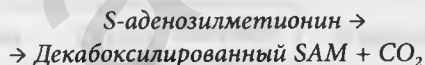


Схема 4.1. Метаболизм гомоцистеина

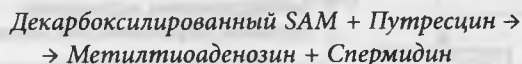
при усвоении в организме животного белка [59, 76]. Большая часть метионина, поступающего с пищей, включается в метиониновый цикл (схема 4.2), с которым неразрывно связан и метаболизм гомоцистеина.

Метионин, поступающий с пищей, превращается сначала в S-аденозилметионин (SAM) благодаря ферменту метионин аденозилтрансферазе (схема 4.3).

SAM является донором метильных групп и донором аминопропильных групп в синтезе полиаминов. В синтез полиамидов включается благодаря пируват-зависимой SAM-декарбоксилазе.



Пропиламинотрансферазы I и II используют декабоксилированный SAM в качестве субстрата для синтеза полиаминов (спермидин, спермин).



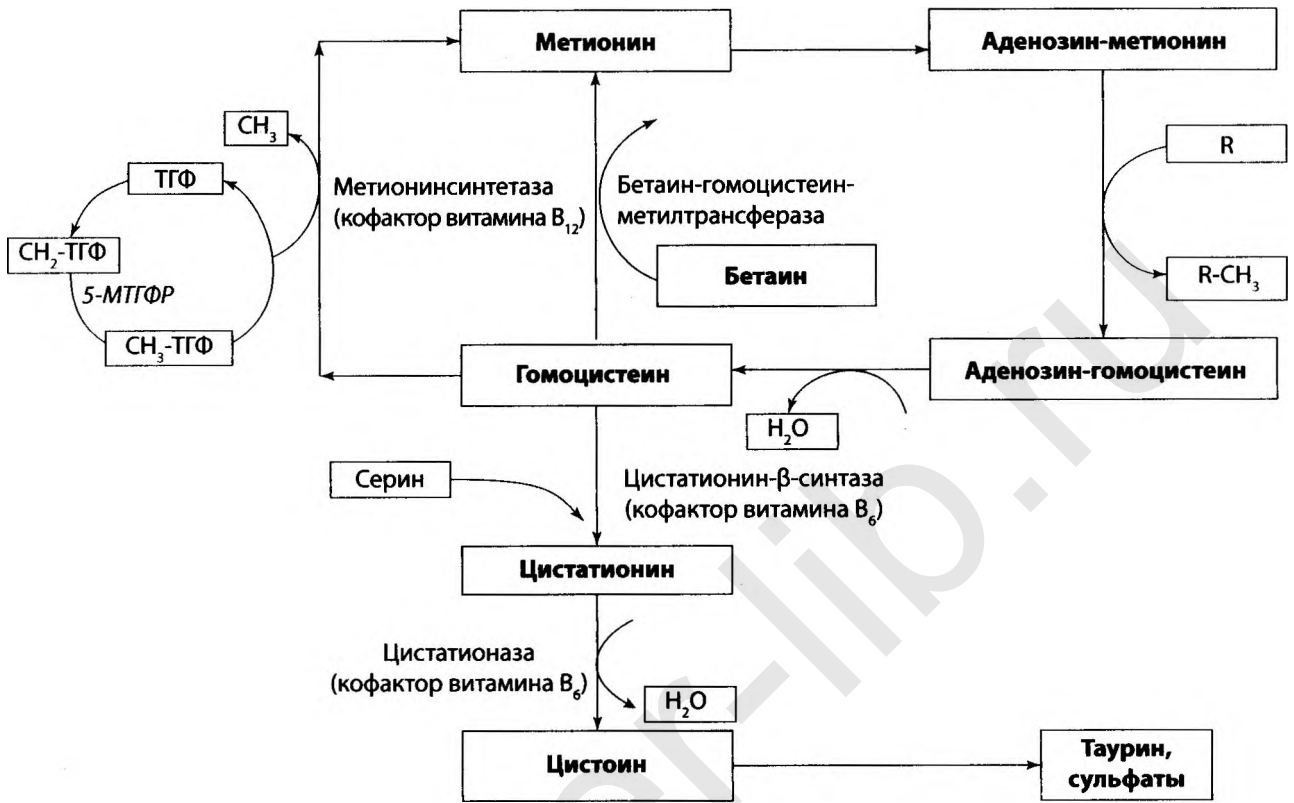
Одним из продуктов пропиламинотрансферазной активности является метилтиоаденозин (МТА), который, как и другие продукты реакции синтеза полиаминов, возвращается обратно в метиониновый цикл.

Следует отметить, что катионные полиамины играют важную роль в стабилизации отрицательно заряженных нуклеиновых кислот при конденсации хроматина.

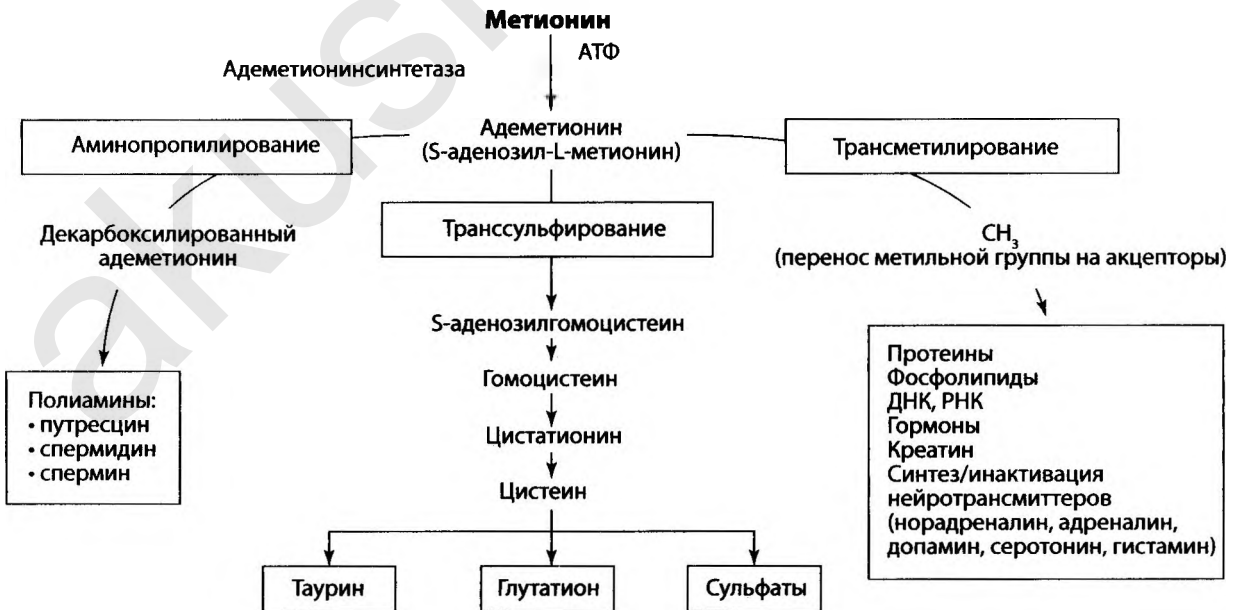
S-аденозилметионин участвует в роли донора метильных групп с различными метилтрансферазами внутри клетки. Метилирование является основой таких процессов, как экспрессия гена, трансляция белка, хемотаксис, клеточная дифференцировка и передача сигнала.

Макромолекулы (фосфолипиды, белки, ДНК, РНК) присоединяют метильную группу от SAM с помощью специфических метилтрансфераз. Метилтрансферазы используют SAM в качестве субстрата для акцепторов метильных групп.

Одним из продуктов SAM-зависимой метилтрансферазной активности является S-аденозилгомоцистеин — непосредственный предшественник гомоцистеина в организме человека.



**Схема 4.2.** Метиониновый цикл. Пути метаболизма гомоцистеина: ТГФ — активная форма фолиевой кислоты (тетрагидрофолат);  $\text{CH}_2\text{-ТГФ}$  — метилентетрагидрофолат;  $\text{CH}_3\text{-ТГФ}$  — 5-метилтетрагидрофолат; 5-МТГФР — 5-метилентетрагидрофолат-редуктаза; R — акцептор метильной группы



**Схема 4.3.** Пути метаболизма метионина

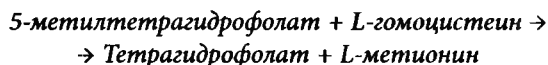
S-аденозилгомоцистеин (SAH) в дальнейшем подвергается гидролизу SAH-гидролазой с образованием гомоцистеина и аденозина.



Реакция гидролиза SAH обратима, причем обратная реакция является термодинамически значительно предпочтительнее. То есть для осуществления прямой реакции продукты ее должны постоянно метаболизироваться.

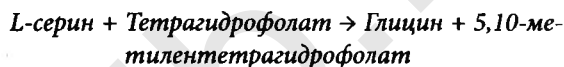
При накоплении SAH в результате инактивации SAH-гидролазы или запуске обратной реакции SAM-зависимые метилтрансферазы также оказываются недееспособными, так как SAH — конечный продукт в их реакциях. При гипергомоцистеинемии накопление гомоцистеина внутри клетки приводит к значительному повышению концентрации SAH и нарушению метилтрансферазной активности.

Образующийся гомоцистеин способен конвертироваться обратно в метионин по пути реметилирования, благодаря витамин  $\text{B}_{12}$ -зависимой метионинсинтазе (МС) с участием 5-метилтетрагидрофолата в качестве субстрата (донора метильной группы). Этой реакцией завершается метиониновый цикл. Для функционирования ферментной системы также необходима система удаления продукта. Важным продуктом реакции, катализируемой МС, является тетрагидрофолат — активная форма фолиевой кислоты (схема 4.4).



Таким образом, витамин  $\text{B}_{12}$  и фолиевая кислота играют важную роль в метаболизме гомоцистеина, и их недостаток может быть причиной гипергомоцистеинемии.

Образующийся тетрагидрофолат, реагируя с серином, приводит к образованию глицина и 5,10-метилентетрагидрофолата (реакция катализируется  $\text{B}_6$ -зависимой серин-глицин-гидроксиметилтрансферазой), который в дальнейшем превращается в 5-метилтетрагидрофолат под влиянием  $\text{B}_2$ -зависимого фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).



Полиморфизм гена фермента MTHFR может служить причиной значительного повышения гомоцистеина в крови, особенно при дефиците фолиевой кислоты.

В печени и почках [34] реметилирование гомоцистеина в метионин может происходить с помощью бетаин-гомоцистеин метилтрансферазы (BHMT) (см. схему 4.2).

Другим путем метаболизма гомоцистеина является его транссульфатирование в цистеин. Эти реакции

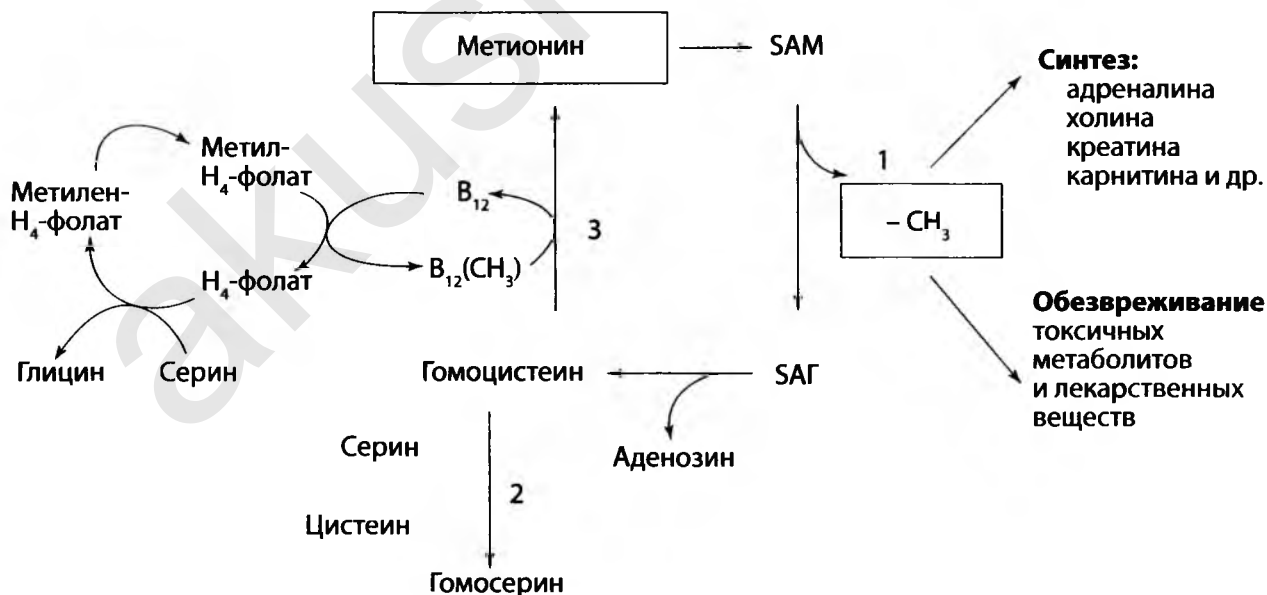


Схема 4.4. Метиониновый цикл: 1 — трансметилирование с участием SAM; 2 — транссульфатирование гомоцистеина; 3 — реметилирование гомоцистеина

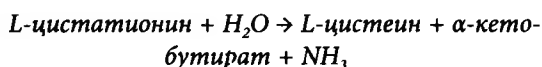
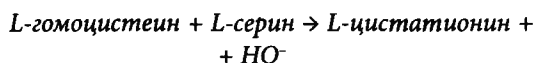


имеют место лишь в некоторых органах и тканях организма человека (в почках, мозге и, вероятно, печени, поджелудочной железе, слизистых) [76].

Транссульфатирование запускается  $V_6$ -зависимым ферментом цистатионин- $\beta$ -синтазой (CBS).

CBS представляет собой гомотетрамер, каталитическая активность которого, помимо пиридоксаль фосфата (витамина  $V_6$ ), зависит еще от наличия гема. Фермент обладает пятью изоформами мРНК, различающимися между собой начальными 5'-участками. Активность CBS регулируется SAM, в присутствии которого ферментная активность повышается от 3 до 10 раз.

Вторым этапом транссульфатирования является расщепление L-цистатинина на L-цистеин,  $\alpha$ -кетобутират и аммиак  $V_6$ -зависимым ферментом цистатионазой (цистатионин- $\gamma$ -лиаза).



Транссульфатирование заканчивается синтезом цистеина, который в дальнейшем может подвергаться и другим превращениям. Избыточный цистеин окисляется в таурин или органические сульфаты или экскретируется почками [34].

Метаболизм метионина — цикл с единственным однонаправленным выходом в реакции транссульфатирования. Цикл характеризуется двумя параметрами: количеством метионина, проходящего цикл, и долей гомоцистеина, уходящей в реакции транссульфатирования в каждом цикле. В соответствии с этим имеются два возможных участка регуляции. Первым является распределение метионина между конкурирующими реакциями синтеза белков и синтеза аденозилметионина. Во втором принимают участие ферменты, использующие гомоцистеин.

Регуляция на уровне ферментов связана с концентрацией фермента в тканях, которая, в свою очередь, зависит от возраста, диеты, приема гормональных и других препаратов. Важны также и кинетические особенности каждого отдельного фермента, его сродство к субстрату и ответ на воздействие эффекторов.

SAM регулирует процессы как реметилирования, так и транссульфатирования. При увеличении количества потребляемого с пищей метионина концентрация SAM внутри клетки возрастает, а утилизация гомоцистеина концентрируется на пути транссульфатирования. При этом SAM выступает в роли по-

ложительного эффектора CBS, стимулируя реакции транссульфатирования и отрицательного эффектора МТНFR и ВНMT, ингибируя реметилирование. Подавление активности МТНFR снижает продукцию 5-метилтетрагидрофолата и, таким образом, снижает количество субстрата для  $V_{12}$ -зависимой МС.

Плазменный уровень гомоцистеина контролируется двумя указанными путями: реметилированием в метионин и транссульфатированием в цистеин. Распределение гомоцистеина между двумя процессами реметилирования и транссульфатирования зависит от наличия в принимаемой пище лабильных доноров метильных групп, таких как метионин и холин. Исследования показали, что при соблюдении сбалансированной диеты доля реметилированного гомоцистеина составляет 1,9 и 1,5 у мужчин и женщин соответственно. Однако при удалении из рациона источников лабильных метильных групп синтез метионина из гомоцистеина возрастает в 3,9 и 3,0 раза соответственно [9].

Эффективность обмена гомоцистеина определяет также наличие в дневном рационе необходимых микроэлементов, среди которых необходимо указать как минимум четыре витамина группы В: фолиевую кислоту,  $V_{12}$ ,  $V_6$  и  $V_2$ . Витамин  $V_{12}$  превращается в кофактор метилкобаламин,  $V_6$  — в кофактор пиридоксальфосфат,  $V_2$  — в кофактор флавинадениндинуклеотид [10].

Дефицит этих ферментов, за исключением витамина  $V_2$ , в принимаемой пище является причиной развития приобретенной гипергомоцистеинемии [62]. Фолиевая кислота не выполняет роли кофактора, а является субстратом для лабильных метильных групп метионинового цикла.

Из всех указанных микронутриентов именно низкая концентрация фолатов в плазме крови способна значительно влиять на содержание гомоцистеина.

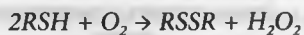
Более того, прием фолиевой кислоты (100–200 мкг в сутки) у лиц с гипергомоцистеинемией легкой степени значительно улучшает ситуацию — устраняет гипергомоцистеинемиию.

Считается, что метаболизм гомоцистеина в сосудистой системе определяется фолат-зависимым реметилированием и высвобождением его из клеток, поскольку ВНMT имеется только в печени и почках, а CBS определяется не во всех тканях, ее периферическая активность слишком низка для того, чтобы внести значительный вклад в метаболизм гомоцистеина.

Это означает, что, как только возможности фолат-зависимого реметилирования гомоцистеина исто-

щаются, он начинает секретироваться в кровь с помощью неизвестных пока транспортных систем.

В клетках гомоцистеин находится в своей восстановленной форме. При поступлении из эндотелиальной клетки в кровь гомоцистеин сразу окисляется в присутствии молекулярного кислорода, в результате чего образуются дисульфид и перекись водорода. Основная реакция сульфгидрильного аутоокисления представлена ниже:

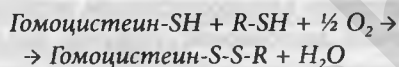


Образование перекисей — активных форм кислорода — «включает» свободнорадикальное и перекисное окисление липидов мембран клеток эндотелия сосудов, что ведет к их повреждению и нарушению функции.

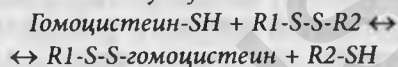
Большая часть гомоцистеина находится в плазме крови в окисленной форме в виде дисульфида. Дисульфидная связь характерна для всех форм гомоцистеина, циркулирующих в плазме.

Помимо аутоокисления, гомоцистеин может образовывать окисленные формы с различными тиолсодержащими соединениями — самим собой, цистеином или белками. Гомоцистеин может также участвовать в реакциях обмена дисульфидами с любыми доступными соединениями.

Окисление:



Реакции обмена дисульфидов:



R — любое соединение в плазме с тиоловой группой, доступное для реакции с гомоцистеином, типа белков, глутатиона,  $\gamma$ -глутамилцистеина или цистинилглицина.

Как известно, соединения со свободной сульфгидрильной группой изменяют функцию белков, что позволяет объяснить один из механизмов повреждающего действия гомоцистеина на различные белки, в том числе мембран эндотелиальных клеток сосудистой стенки.

Высвобождению гомоцистеина уделяется относительно небольшое внимание, хотя в результате этого процесса содержание гомоцистеина в клетках может поддерживаться на относительно постоянном уровне. Ueland и соавт. считают, что оно зависит от пролиферации клеток и ингибиторов метаболизма гомоцистеина. Было показано, что выделение гомоцистеина отражает неустойчивость его синтеза и метаболизма в клетке.

**Причины гипергомоцистеинемии.** Уровень гомоцистеина в крови может повышаться по многим причинам. В табл. 4.1 представлены наиболее частые причины гипергомоцистеинемии по степени тяжести.

Гипергомоцистеинемия является мультифакторным состоянием с вовлечением генетических и негенетических этиологических факторов нарушения метаболизма гомоцистеина (схема 4.5).

Непосредственной причиной гипергомоцистеинемии является невозможность полноценного реметилирования гомоцистеина или его превращения в цистеин.

Метаболические нарушения реструктуризации системы гомоцистеин-метионин более чем в 30% случаев имеют генетическое происхождение, но они

Таблица 4.1

Основные причины гипергомоцистеинемии различной степени тяжести

Уровень гомоцистеина	Частота	Основные причины
Умеренное повышение (15–30 мкмоль/л)	≤ 10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Неправильный образ жизни, включая плохое питание</li> <li>◆ Мутация MTHFR в сочетании с нарушением фолатного статуса</li> <li>◆ Дефицит фолатов</li> <li>◆ Умеренный дефицит кобаламина</li> <li>◆ Почечная недостаточность</li> <li>◆ Гиперпролиферативные заболевания</li> <li>◆ Влияние лекарственных веществ</li> </ul>
Средняя степень (30–100 мкмоль/л)	≤ 1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Мутация MTHFR в сочетании с дефицитом фолатов</li> <li>◆ Умеренный дефицит кобаламина</li> <li>◆ Тяжелый дефицит фолатов</li> <li>◆ Тяжелая почечная недостаточность</li> </ul>
Тяжелая степень (> 100 мкмоль/л)	≤ 0,02%	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Тяжелый дефицит кобаламина</li> <li>◆ Мутация CBS (гомозиготная)</li> </ul>



Схема 4.5. Предрасполагающие факторы развития гипергомоцистеинемии

могут стать следствием определенных видов лекарственной терапии или других патологических состояний организма.

Среди факторов, влияющих на концентрацию гомоцистеина в плазме крови, выделим:

- ◆ физиологические особенности — пол, возраст;
- ◆ образ жизни и характер питания;
- ◆ сопутствующие заболевания;
- ◆ лекарственные препараты;
- ◆ генетические дефекты ферментов метаболизма гомоцистеина;
- ◆ фолат-дефицитные состояния и дефицит витамина  $B_{12}$ .

**Физиологические особенности: пол и возраст.**

Содержание гомоцистеина в плазме крови зависит от пола и возраста человека. До периода полового созревания уровни гомоцистеина в крови у девочек и мальчиков приблизительно одинаковы и составляют в среднем 5 мкмоль/л. В пубертатном возрасте происходит его повышение (до 6–7 мкмоль/л), более выраженное у мальчиков [48, 61].

У взрослых концентрация гомоцистеина составляет в среднем 10–11 мкмоль/л, выше у мужчин, чем у женщин, на 1–2 мкмоль/л. Причиной этого, вероятно, является различие в количестве мышечной массы, гормональном и витаминном статусе. С возрастом отмечается постепенное возрастание его уровня примерно на 3–5 мкмоль/л, причем у женщин скорость этого нарастания выше, чем у мужчин. Возрастные изменения могут быть связаны со снижением функции почек и изменением фолатного статуса [56]. Половые

различия определяются влиянием половых гормонов на гомоцистеин или его продукцию.

Ряд исследований показали увеличение концентрации гомоцистеина в крови в постменопаузальном периоде в сравнении с предменопаузальным периодом, значительное снижение его при приеме эстрогенов в составе заместительной гормональной терапии в постменопаузе и эстроген-содержащих гормональных контрацептивов в репродуктивном периоде [10, 35].

Отмечено достоверное снижение концентрации гомоцистеина во время беременности (более чем на 50%), возникающее между I и II триместрами, поддерживаемое на протяжении всей беременности с нормализацией после родов в течение 2–4 дней [83]. Снижение уровня гомоцистеина во время беременности связано, вероятно, с гормональной перестройкой и рассматривается как физиологическая адаптация организма матери, направленная на поддержание адекватной циркуляции крови в плаценте.

**Образ жизни и характер питания.** Одним из факторов, повышающих уровень гомоцистеина плазмы крови, является повышенное поступление метионина с пищей. Установлено, что уровень гомоцистеина в плазме крови возрастает примерно на 14% в течение 8 ч после приема пищи, богатой белком.

В то же время характер питания не является причиной развития гипергомоцистеинемии при нормальном содержании кобаламина и фолатов в крови.

Дефицит фолатов, витамина  $B_6$  и кобаламина — одна из основных причин развития умеренной и тяжелой формы гипергомоцистеинемии [46, 70].

Повышенную склонность к гипергомоцистеинемии имеют курящие [5, 10, 22].

У курильщиков даже с высоким фолатным статусом отмечается значительное повышение гомоцистеина в крови, что может свидетельствовать о влиянии курения на метаболизм фолатов в организме. Отмечена также зависимость уровня гомоцистеина от количества выкуриваемых за сутки сигарет.

Одним из самых мощных факторов, способствующих повышению уровня гомоцистеина в крови, является потребление больших количеств кофе. У лиц, выпивающих более 6 чашек кофе в день, уровень гомоцистеина на 2–3 мкмоль/л выше, чем у не пьющих кофе [10, 82]. Предполагается, что негативное действие кофеина на уровень гомоцистеина связано с изменением функции сердечно-сосудистой системы, почек, функциональной активности витамина B<sub>6</sub>, с взаимодействием с ним и снижением его уровня.

Следует отметить, что люди, имеющие «вредные» привычки, в том числе и пищевые (курение, злоупотребление кофе и пр.), реже соблюдают правильный режим питания и употребляют достаточное количество овощей, фруктов, витаминов, особенно группы B, что также способствует нарушению обмена гомоцистеина.

Уровень гомоцистеина часто повышается при сидячем образе жизни. Умеренные физические нагрузки способствуют снижению уровня гомоцистеина при гипергомоцистеинемии [9].

Уровень гомоцистеина может снижать потребление небольших количеств алкоголя. Крепкие спиртные напитки и большие количества спиртного способствуют росту гомоцистеина в крови [74]. Это связано с инактивацией метионинсинтазы ацетальдегидом, снижением уровня фолатов, витамина B<sub>12</sub> и/или B<sub>6</sub>. Хронический алкоголизм является одной из причин приобретенной гипергомоцистеинемии, особенно у лиц с несбалансированным питанием.

**Влияние лекарственных препаратов.** На уровень гомоцистеина влияет прием целого ряда лекарственных веществ [10]. Их действие опосредовано различными механизмами, приводящими к повышению продукции гомоцистеина, изменению функциональной активности витаминов (фолатов, кобаламина, витамина B<sub>6</sub>), нарушению тиол-дисульфидных реакций обмена, изменению функции почек и гормонального статуса.

Особенное значение среди таких препаратов имеют метотрексат (часто применяемый для лечения

псориаза, ревматоидного артрита, острой лимфобластной лейкемии), противосудорожные препараты (фенитоин и др.) [60], закись азота (препарат, используемый при наркозе и при обезболивании родов), метформин (препарат, используемый для лечения сахарного диабета и синдрома поликистозных яичников) и антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, эуфиллин (часто применяемый в акушерских стационарах) и др.

Метотрексат — антагонист фолиевой кислоты, ингибирует дигидрофолат-редуктазу, способствуя тем самым снижению фолатов. Прием метотрексата онкологическими больными при проведении химиотерапии приводит к значительному повышению уровня гомоцистеина в течение нескольких часов, что устраняется последующим введением высоких доз фолиевой кислоты.

Противосудорожные препараты вызывают гипергомоцистеинемия путем изменения метаболизма фолатов, ингибирование полиглутаминирования, снижение запасов фолиевой кислоты в печени. Аналогичными свойствами обладают ниацин и колести-пол. Последний также нарушает абсорбцию фолатов.

Повышение гомоцистеина в результате применения закиси азота связывают с инактивацией витамина B<sub>12</sub>. Гипергомоцистеинемия при этом ведет к необратимому окислению кобаламина в реакциях с участием метионинсинтазы.

Такие препараты, как холестирамин, антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, омепразол, метформин, приводят к гипергомоцистеинемии в результате нарушения абсорбции кобаламина и фолатов.

Некоторые препараты способны нарушать функцию витамина B<sub>6</sub> (блокирование пиридоксаль-киназы). К таким препаратам относятся азауридин, изо-ниазид, ниацин, теофиллин.

Повышение продукции гомоцистеина может происходить в результате приема препаратов, являющихся субстратами в S-аденозилметионин-зависимых реакциях трансметилирования — например, L-дофа.

Обладает способностью повышать концентрацию гомоцистеина в крови циклоспорин А, оказывающий иммуносупрессивное действие. Возможным механизмом рассматривается влияние на фолат-зависимое реметилирование.

Прием андрогенов, повышающих синтез креатинина, при росте мышечной массы вторично повышает синтез гомоцистеина.

На уровень гомоцистеина может неблагоприятно влиять прием гормональных контрацептивов с низким содержанием эстрогенов.

Существуют препараты, снижающие уровень гомоцистеина в крови. Таким эффектом обладают противовирусные средства, являющиеся аналогами аденозина и способные ингибировать S-аденозилгомоцистеин. К таким препаратам относится антимаболит 2-деоксикоформин.

Снижают гомоцистеин в крови препараты, содержащие сульфгидрильную группу: D-пеницилинамид, N-ацетилцистеин и 2-меркаптоэтан (месна). Возможно, это происходит при участии тиол-сульфидных реакций.

Гормональная заместительная терапия эстрогенами в постменопаузе также способствует снижению гомоцистеина (эффект наблюдается через 3–6 месяцев от начала приема).

Бетаин, являющийся косубстратом в реакции с участием бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы, эффективно используется для снижения концентрации гомоцистеина при гомоцистинурии. В отличие от витамина B<sub>6</sub>, фолата или кобаламина, бетаин эффективен при всех формах гомоцистинурии [24]. В суточной дозе 6 г бетаин значительно снижает и нормализует содержание гомоцистеина у больных с сосудистой патологией.

**Сопутствующая патология.** Еще одним фактором, способствующим повышению уровня гомоцистеина, являются некоторые сопутствующие заболевания. Самые важные из них — витаминдефицитные состояния (в первую очередь дефицит фолатов и кобаламина) и почечная недостаточность. Заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, псориаз и лейкозы могут способствовать значительному росту уровня гомоцистеина в крови.

Дефицит в принимаемой пище витаминов, определяющих эффективность обмена гомоцистеина (среди которых наиболее важные — фолиевая кислота, витамины B<sub>12</sub> и B<sub>6</sub>), является ведущей причиной развития приобретенной формы гипергомоцистеинемии. Особенно важную роль играет в развитии гипергомоцистеинемии дефицит фолиевой кислоты, являющейся субстратом для лабильных метильных групп метионинового цикла.

Одной из главных причин витаминдефицитных состояний, приводящих к гипергомоцистеинемии, являются заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания витаминов (синдром мальабсорбции). Это объясняет более высокую частоту сосудистых осложнений при наличии хронических заболеваний ЖКТ, а также то, что при B<sub>12</sub>-витаминдефиците частой причиной смерти служит не анемия, а инсульты и инфаркты.

Почечная недостаточность — типичное состояние, приводящее к повышению уровня гомоцистеина плазмы крови. Предполагаемый механизм включает в себя нарушение выделительной функции почек и подавление биологических реакций при уремии. В норме в клетках канальцев почек происходит восстановление гомоцистеина, что обеспечивает его доступность для процессов транссульфатирования и реметилирования [34].

Гомоцистеин повышается у детей с острым лимфобластным лейкозом и у больных с псориазом. При этих заболеваниях увеличение гомоцистеина связано с повышенным «экспортом» его большим количеством пролиферирующих клеток, активно захватывающих метионин, необходимый для синтеза белков.

При инсулинозависимом сахарном диабете гипергомоцистеинемия связана с нарушением функции почек и низкой концентрацией фолиевой кислоты, сопровождается повышением концентрации креатинина и макроальбуминурией.

Причиной умеренного повышения гомоцистеина у больных с гипотиреозом, возможно, является влияние тиреоидных гормонов на рибофлавин, функцию фолатов или синтез креатинина, а также снижение функции почек.

После инфаркта содержание гомоцистеина повышается на 40% в течение недели и держится на постоянном уровне в течение 6 месяцев, а затем постепенно снижается. Низкая концентрация гомоцистеина в острую фазу инфаркта, вероятно, вызвана стрессом, приводящим к гемодинамическим и гормональным изменениям.

**Генетические причины гипергомоцистеинемии.** Наследственный фактор гипергомоцистеинемии был подтвержден исследованиями уровня гомоцистеина в крови у монозиготных и дизиготных близнецов, а также у членов семей с отягощенной наследственностью в отношении сердечно-сосудистых заболеваний.

Наиболее значимым наследственным дефектом, приводящим к выраженному повышению концентрации гомоцистеина в крови, признан полиморфизм гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) [36, 65, 72]. Из других дефектов следует указать мутацию гена фермента метионинсинтазы, которая может быть причиной развития умеренной степени выраженности гипергомоцистеинемии.

Самым тяжелым проявлением генетических нарушений является гомоцистинурия, возникающая при сочетании дефицита нескольких ферментов метаболизма гомоцистеина, таких как CBS, метионинсинта-

за и MTHFR. Развитие этого состояния может быть обусловлено появлением различных по своему механизму возникновения типов мутаций: сплайсинг, нонсенс и миссенс. Мутация, затрагивающая этап транссульфатирования, при которой конечным продуктом является цистеин, приводит к повышению в крови концентрации как гомоцистеина, так и метионина. В случае нарушения этапа реметилирования концентрация метионина в плазме крови остается в норме или незначительно снижается.

Мутации ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, приводящие к развитию гипергомоцистеинемии, включают не менее 92 вариантов мутаций CBS и 24 мутаций MTHFR [20]. Мутации других ферментов (в частности, метионинсинтазы) также имеют место. Однако взаимосвязи между уровнем гомоцистеина в плазме и генотипом для этих мутаций найдено не было. Редко являются причиной гипергомоцистеинемии и мутации ферментов синтеза кобаламина (Сb C, D, E, F или G), которые нарушают образование кофактора метил-В<sub>12</sub>.

*Мутация гена цистатионин-β-синтазы (CBS).* Ген CBS находится в хромосоме 21q22.3. К возникновению дефектного гена со сниженным аффинитетом к субстратам (серин, гомоцистеин, витамин В<sub>6</sub>, пиридоксаль-5-фосфат) могут приводить разные мутации (более 92 вариантов) [9].

Гомозиготная форма дефицита фермента, проявляющаяся гомоцистинурией, подробно описана на биохимическом и генетическом уровнях; разработаны и эффективно применяются на практике подходы к лечению и профилактике гипергомоцистеинемии, обусловленной мутацией этого гена.

Частота гомоцистинурии, обусловленной мутацией CBS, составляет 1:335 000 в мире, в Ирландии равна 1:65 000, в Японии 1:90 000 [10].

Клиническая картина патологии разнообразна: характерным проявлением является эктопия хрусталика; наблюдается умственная отсталость, дефекты развития скелета, высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний, нередко приводящих к летальному исходу в младенческом возрасте.

Рано проявляются сосудистые осложнения, возникающие в 24–45% случаев [10].

Нарушение метаболизма гомоцистеина приводят к накоплению в плазме крови и секрети с мочой гомоцистеина — аминокислоты, отсутствующей в моче в норме.

Диагноз гомоцистинурии, связанной с дефицитом CBS, можно поставить при наличии следующих критериев:

- 1) присутствие гомоцистеина в моче;
- 2) снижение активности CBS в культуре клеток фибробластов кожи и/или при гиперметионинемии и гипергомоцистеинемии с очень низкой концентрацией цистеина в крови.

Гетерозиготный дефект гена проявляется развитием гипергомоцистеинемии средней степени тяжести. Частота гетерозиготных форм мутации гена составляет 0,3–1% в общей популяции. Активность фермента при гетерозиготной форме носительства может составлять 50% и более, т.е. заметно не отличаться от таковой у здоровых лиц. В связи с этим диагностика гетерозиготных форм не может быть основана только на определении активности фермента.

Среди 92 аутосомно-рецессивных мутаций, приводящих к нарушению функции этого фермента, наиболее частыми являются G307S (CBS G919A) в 31% случаев, I278T (CBS T833C) и C341T.

Первые две мутации встречаются в 50% случаев у лиц с гомоцистинурией. Частота мутаций в большой степени зависит от этнической принадлежности: у 70% ирландцев имеет место мутация G919A, а 50% аллелей в датской когорте с гомозиготным дефицитом CBS положительны на T833C. Частота гомозиготных точечных мутаций CBS, согласно данным Tsai, составляет от 1:20 000 до 1:200 000, гетерозиготных — от 1:70 до 1:225, 30–40% пациентов с преждевременными сосудистыми заболеваниями гетерозиготны по точечным мутациям CBS.

Клюйтмансом и соавт. описана еще одна точечная мутация у больных с частично В<sub>6</sub>-зависимой гомоцистинурией. Эта мутация (G1330A) вызывает изменения в регуляторном домене CBS, что приводит к нарушению аденозинметионин-зависимой регуляции CBS.

*Мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).* Ген MTHFR находится в хромосоме 1p.36.3. Описано более 20 мутаций гена MTHFR, среди которых наиболее частыми являются вставочная мутация C559T, которая преобразовывает аргининовый кодон в терминальный, и вставочная мутация G482A, преобразовывающая аргинин в глутамин.

Kang описал наиболее частую изоформу фермента, не обладающую остаточной активностью при нагревании до 46. Этот термолабильный вариант с 50% потерей активности фермента сегодня считается одной из основных причин развития ишемической болезни.

Молекулярной основой термолабильности является аутосомно-рецессивная мутация MTHFR C677T с заменой аланина на валин, приводящая к развитию гипергомоцистеинемии средней степени у взрослых.

МТНFR катализирует превращение 5,10-метилтетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат при участии фолиевой кислоты как кофактора. При этом состоянии нарушение реметилирования гомоцистеина в метионин приводит к повышению в крови гомоцистеина без повышения цистатинина и с низкой концентрацией метионина в крови.

Частота гомозиготной формы мутации варьирует от 0–1,4% у африканцев и американцев до 15% у европейцев, жителей Среднего Востока и японцев. Частота мутации МТНFR С677Т в России составляет 10–20% [10].

При гомозиготном дефиците МТНFR отмечается преждевременное поражение сосудистой стенки, развитие тромбозов [15, 75] и различные поражения нервной системы. Гомозиготная форма дефицита МТНFR ассоциируется с трехкратным увеличением риска преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Значительное повышение уровня гомоцистеина в плазме крови у пациентов с гомозиготной формой мутации отмечается только в случае сочетанного дефицита фолатов. Нормализация концентрации фолатов в плазме, концентрация гомоцистеина соответствует таковой при гетерозиготной форме и у здоровых.

Гетерозиготные формы мутации, встречаемые у 30–40% населения, могут быть причиной гипергомоцистеинемии легкой и средней степени тяжести.

Другой из наиболее часто встречаемых видов мутаций гена фермента МТНFR является мутация 1298 А→С, приводящая к замене глутамина на аланин. Мутация не сопровождается появлением термолabileго варианта фермента.

**Метионинсинтаза.** Ген, кодирующий метионинсинтазу, находится в хромосоме 1q42.3. Метионинсинтаза катализирует процесс реметилирования гомоцистеина в метионин, в котором участвует метилтетрагидрофолат и метилкобаламин. В условиях дефицита витамина В<sub>12</sub> наиболее часто встречаемая мутация метионинсинтазы D191G (MSA276G) может привести к повышению концентрации гомоцистеина в плазме крови.

Описаны редкие мутации в синтезе коэнзим-кобаламина, проявляющиеся нарушением продукции метил-В<sub>12</sub>. Поскольку метил-В<sub>12</sub> является косубстратом в метионинсинтазных реакциях, эти мутации проявляются как функциональные дефициты метионин-синтазы.

**Фолат-дефицитные состояния как причина гипергомоцистеинемии.** Понятие «фолаты» объединяет

в себе все производные 5,6,7,8-тетрагидроптероилглутамата, основным представителем которых является тетрагидрофолат (ТГФ). Биологическая роль фолатов заключается в обеспечении обмена аминокислот (метионина, серина, глицина, холина и гистидина) и синтезе нуклеопротеидов (пуринов и 5'-деокситимидилата), необходимых в процессах размножения, роста клеток, их дифференцировки. В сыворотке крови здорового человека должно содержаться не менее 3–17 нг/мл фолатов.

Влияние фолатов на организм огромно: помимо нарушения обмена гомоцистеина, приводящего к повышению его концентрации и развитию гипергомоцистеинемии, дефицит фолатов может приводить к снижению интенсивности репаративных процессов, развитию анемии (снижается синтез ДНК и других нуклеиновых кислот при дефиците пуринов и пиримидинов) и к нарушению синтеза порфиринов (гема), желчных кислот, креатина и т.д.

В обмене метионина фолаты обеспечивают реакцию реметилирования.

Фолат-дефицитные состояния могут быть причиной развития приобретенной формы гипергомоцистеинемии и значительно усиливать выраженность наследственной формы гипергомоцистеинемии и сопутствующих ей осложнений.

Нормальный фолатный статус, напротив, способен скорректировать наследственные ферментопатии, при этом не допустить подъема гомоцистеина и развития связанных с гипергомоцистеинемией осложнений.

Причинами дефицита фолатов являются:

- ◆ недостаточность питания (дефицит сырых продуктов в рационе);
- ◆ беременность, особенно многоплодная, что связано с увеличением темпов метаболизма нуклеопротеида и аминокислот;
- ◆ нарушение адсорбции в кишечнике, мешающее полноценному усвоению фолатов;
- ◆ сопутствующие патологические состояния, включая инфекции и особенно гемолитические анемии, в связи с повышенной потребностью из-за усиления темпов клеточного цикла;
- ◆ лекарственные препараты, нарушающие метаболизм фолиевой кислоты, например противосудорожные средства.

Группу риска по дефициту фолатов (а также витаминов группы В) составляют пациентки, длительное время получавшие гормональную контрацепцию, а также курящие, злоупотребляющие кофе (более 5 чашек), пациентки с генетическими факторами



риска (носители мутаций MTHFR 677C/T, 1068T/C, 1178+31T/C, 1298A/C, 1317T/C, CBS, транскобаламина) [10, 81].

Дефицит фолатов чаще отмечается в развивающихся странах, а в развитых странах характерен для определенных групп риска, к которым относятся алкоголики и недоношенные дети, больные фенилкетонурией.

Частота возникновения дефицита фолатов у беременных значительно колеблется в различных популяциях, однако при отсутствии добавочного приема фолатов их дефицит имеет место у 2–4% женщин (у 17–25% — при многоплодной беременности). Следует учитывать также, что до 80% женщин в возрасте от 18 до 40 лет имеют субоптимальные концентрации фолатов в крови.

Особенностью фолат-дефицитных состояний является сопутствующая гиперхромная макроцитарная анемия с мегалобластным типом кроветворения, развивающаяся в результате нарушения синтеза глобиновых ДНК. Однако следует иметь в виду, что 70% пациентов с дефицитом фолиевой кислоты имеют сниженные запасы железа, что изменяет гематологическую картину.

Умеренная и выраженная гипергомоцистеинемия, как правило, свидетельствует о выраженном дефиците фолатов.

**Дефицит витамина B<sub>12</sub> как причина гипергомоцистеинемии.** Нарушение обмена гомоцистеина может быть связано в дефицитом витамина B<sub>12</sub> (цианкобаламин) — кофермента, необходимого для метаболизма фолатов. Как и фолиевая кислота, он требуется для реакций, имеющих место при синтезе нуклеопротеидов, и метаболизма аминокислот. При дефиците витамина B<sub>12</sub> нарушается нормальное созревание клеток красного ряда с развитием гиперхромной макроцитарной анемии с мегалобластным типом кроветворения, аналогичной таковой при дефиците фолиевой кислоты.

Причины дефицита витамина B<sub>12</sub> могут быть алиментарными (вегетарианство, грудное вскармливание детей, питающихся молоком матерей с дефицитом кобаламина) или же связанными с нарушением всасывания витамина (при дефиците внутреннего фактора Касла, бактериальной контаминации тонкой кишки, влиянии лекарств; гельминтозах, инфекционных заболеваниях, наследственных нарушениях абсорбции кобаламина) и нарушениями обмена и транспорта кобаламина.

Дефицит витамина B<sub>12</sub> у беременных, получающих нормальное питание, встречается редко. Поступаю-

щий с пищей и абсорбируемый в кишечнике витамин B<sub>12</sub> (в среднем около 4 мкг) с запасом покрывает суточную потребность в организме (1 мкг), а депо витамина B<sub>12</sub> в организме (2000–5000 мкг) хватает для обеспечения потребностей организма даже в условиях недостаточного потребления витамина B<sub>12</sub> с пищей в течение определенного времени (по некоторым данным, этот запас в отсутствие абсорбции в кишечнике полностью расходуется за 4 года) [9].

Дефицит витамина B<sub>12</sub> у беременных встречается не так часто, как дефицит фолатов. Однако вероятность его развития необходимо иметь в виду у женщин, соблюдающих строгую вегетарианскую диету, а также при нарушении абсорбции из кишечника: при заболеваниях желудка, подвздошной кишки или поджелудочной железы.

**Влияние гипергомоцистеинемии на систему гемостаза.** Гемостаз представляет собой тонкий механизм, в который вовлечены тромбоциты, циркулирующие в плазме крови, клетки эндотелия сосудов и плазменные белки. Эти три компонента, взаимодействуя между собой, обеспечивают микроциркуляцию даже в условиях повреждения сосуда. Нарушения механизмов гемостаза могут приводить к тромбозу.

Повышение уровня гомоцистеина играет значимую роль в формировании гиперкоагуляционного синдрома.

Процессы тромбообразования при гипергомоцистеинемии реализуются через развитие эндотелиальной дисфункции, активацию коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, снижение активности естественных антикоагулянтов и фибринолиза.

Биологические эффекты гомоцистеина неспецифичны и характерны для других серосодержащих веществ [21]. Повышенный уровень гомоцистеина вызывает повреждение клеток сосудистой стенки, нарушая тем самым нормальный прокоагулянтно-антикоагулянтный баланс.

Механизмы патогенеза тромбозов у пациентов с гипергомоцистеинемией продолжают изучаться. Большинство данных по этому вопросу получено в исследованиях на *in vitro* моделях с использованием высоких концентраций аминокислоты (в 10–100 раз превышающих концентрации гомоцистеина в плазме крови при тяжелой гипергомоцистеинемии) [18].

Наиболее вероятными и экспериментально обоснованными на сегодняшний день являются следующие механизмы:

- ◆ влияние гомоцистеина на коагуляционный каскад;

- ◆ влияние гомоцистеина на сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза;
- ◆ нарушение баланса окислительно-восстановительных реакций;
- ◆ влияние гомоцистеина на функцию эндотелия.

**Влияние гомоцистеина на коагуляционный каскад.** Гомоцистеин сам по себе обладает прокоагулянтными свойствами, вызывая активацию XII фактора, V фактора [71] и тканевого фактора. Другими возможными механизмами являются снижение активности антитромбина III и эндогенного гепарина как в циркуляции, так и на эндотелии, а также уменьшение содержания на поверхности внутренней выстилки сосуда тромбомодулина [10].

Еще в 1968 г. Ratnoff впервые описал, что гомоцистин (окисленный димер гомоцистеина) способен активировать XII фактор системы гемостаза, и, соответственно, введение в сосудистую стенку серосодержащих веществ приводит к возникновению протромботических состояний.

При повышении концентрации гомоцистеина в плазме крови повышается концентрация тканевого фактора. Повышение этого ключевого белка внешнего пути свертывания крови связывают со способностью гомоцистеина увеличивать количество мРНК тканевого фактора. Тканевый фактор представляет собой интегральный мембранный белок, который служит рецептором для фактора VII. Связывание тканевого фактора и фактора VII объясняет снижение концентрации фактора VII в плазме крови при повышении тканевого фактора в условиях гипергомоцистеинемии.

Freyburger и соавт. выявили у пациентов с умеренной гипергомоцистеинемией и сосудистой патологией повышенные уровни фактора VIIIc и vWF.

Под влиянием гомоцистеина повышается активация фактора V и протромбина, что обусловлено воздействием гомоцистеина на систему протеина C [26, 80]. Гомоцистеин конкурентно ингибирует тромбомодулин-тромбиновое взаимодействие, необходимое для активации тромбином протеина C, что значительно снижает активность последнего (APC-резистентность).

Гомоцистеин способен также снижать активность тромбомодулина благодаря разрыву дисульфидных связей в его молекуле. Подобный разрыв отмечается и в гомологичном участке молекулы протеина C.

В условиях гипергомоцистеинемии снижается способность клеток эндотелия связывать антитромбин III в результате снижения синтеза и экспрессии на поверхности эндотелиоцита гепарансульфата

(нарушается сборка олигосахарида, его транспорт в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи) под влиянием активных форм кислорода, образующихся с участием гомоцистеина.

Таким образом, гомоцистеин в значительной степени нарушает нормальное функционирование естественных антикоагулянтов: комплекса гепарин-антитромбин III, который блокирует витамин К-зависимые факторы свертывания и систему «тромбомодулин-протеин C-протеин S», которые инактивируют факторы Va и VIIIa, что повышает коагуляционный потенциал и может быть причиной тромбозов.

Гомоцистеин способен вмешиваться в процессы регуляции фибринолиза. Фибринолитическая активность плазминогена сфокусирована непосредственно на поверхности клеток благодаря наличию специфических рецепторов, среди которых одним из самых распространенных является аннексин II, экспрессируемый клетками эндотелия, моноцитами, макрофагами, миелоидными клетками. Аннексин II обладает способностью связываться с плазминогеном и с тканевым активатором плазминогена (t-PA), усиливая активацию плазминогена в 60 раз. Гомоцистеин снижает количество клеточных участков связывания с тканевым активатором плазминогена (t-PA). Уменьшение активности t-PA происходит в результате конкурирующего взаимодействия гомоцистеина и t-PA с рецепторами посредством кофактора аннексина II, что ведет к нарушению превращения плазминогена в плазмин и снижению фибринолитической активности крови.

Другим эффектом гомоцистеина на фибринолиз является его влияние на липопротеин a, который участвует в фибринолизе благодаря своему сходству с kringle IV доменом плазминогена, связывается с фибрином вместо фибриногена. В результате происходит нарушение процесса лизиса тромба.

**Влияние гомоцистеина на сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза.** Формирование первичного тромба — начальная стадия реакции системы свертывания крови на повреждение сосуда. Она включает в себя адгезию тромбоцитов на субэндотелиальном матриксе, активацию, агрегацию и привлечение новых тромбоцитов в растущий тромб.

Повышенный уровень гомоцистеина вызывает активацию и гиперагрегацию тромбоцитов. Характерным является повышение уровня агониста агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора тромбоксана A2.

Механизм активации тромбоцитов при гипергомоцистеинемии может быть связан с повышением

концентрации тромбина, который является сильным индуктором активации тромбоцитов и формирования тромбосана, как результата активации коагуляционного каскада.

Другим механизмом активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза может быть активация свободнорадикального и перекисного окисления липидов.

Известно, что гомоцистеин в плазме крови быстро окисляется с образованием гомоцистина, смешанных дисульфидов и гомоцистин-тиолактона. В результате этих реакций идет образование активных форм кислорода (супероксидный радикал, гидроксильный радикал, перекись водорода), что запускает перекисное окисление липидов мембран клеток и циркулирующих липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Повреждение эндотелиоцитов с обнажением субэндотелиального матрикса (коллаген), высвобождением АДФ и окисленные формы ЛПНП также способствуют активации тромбоцитов и их агрегации.

**Нарушение баланса окислительно-восстановительных реакций.** Ряд изменений, происходящих в системе гемостаза при гипергомоцистеинемии, имеет в своей основе окислительно-восстановительные реакции, запускаемые гомоцистеином [49].

Гомоцистеин, являясь тиолом (содержит сульфгидрильную группу), в присутствии кислорода подвергается аутоокислению, легко окисляется, вступая в реакцию с другими веществами, содержащими сульфгидрильные группы (цистеином или белками, в составе которых имеются остатки цистеина). Все тиолы способны запускать перекисное окисление липидов и окислять белки, приводя к их распаду.

В норме поддержание нормальной концентрации гомоцистеина в плазме и блокирование его токсичного эффекта обеспечивается формированием S-нитрозогомоцистеина (SNOHO) в реакции гомоцистеина с NO в присутствии кислорода.

S-нитрозогомоцистеин обладает выраженным вазодилатирующим эффектом, антиатерогенным, блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, снижает активацию тромбоцитов и препятствует апоптозу клеток эндотелия.

Нитрозилирование тиоловых групп гомоцистеина препятствует опосредованному сульфгидрильными группами образованию  $H_2O_2$ .

В случае гипергомоцистеинемии гомоцистеин связывает весь доступный арсенал NO [23], и в циркуляции появляется немодифицированный гомоцистеин, который подвергается окислению с образованием

$H_2O_2$ , супероксидных и гидроксильных радикалов. При этом  $H_2O_2$  также способствует лизису эндотелиальных клеток. А так как даже незначительное повышение гомоцистеина в крови блокирует синтез глутатион-пероксидазы, катализирующей превращение оксидов в соответствующие спирты, то они откладываются на эндотелии. Это приводит к повреждению эндотелия и дальнейшему снижению синтеза NO, снижению формирования SNOHO и, следовательно, защитных функций эндотелия.

Гомоцистеин способен также нарушать синтез NO путем снижения экскреции эндотелиальной NO-синтазы или в результате непосредственного разрушения NO в процессе перекисного окисления липидов. Внутри клетки гомоцистеин повреждает восстановительный потенциал эндоплазматического ретикулула и аппарата Гольджи, тем самым приводя к нарушению экспрессии на поверхность протеинов, а также их секреции [27, 29].

Таким образом, в условиях гипергомоцистеинемии преобладают реакции окисления. Нарушение баланса окислительно-восстановительных реакций запускает повреждение клеток, за которым следует нарушение гемокоагуляции, приводящее к тромбозам и тромбо-ассоциированным заболеваниям.

**Влияние гомоцистеина на функцию эндотелия.** Гомоцистеин оказывает цитотоксическое влияние на клетки эндотелия, которое опосредовано реакциями аутоокисления, в результате которых образуются активные формы кислорода — токсичные в отношении эндотелия продукты.

Одна из теорий, описывающая эти механизмы развития сосудистой патологии при гипергомоцистеинемии [63], получила название теории «окислительного стресса».

«Окислительный стресс» является результатом окисления гомоцистеина в присутствии молекулярного кислорода [47, 53]. Эти процессы могут происходить как внутриклеточно, так и в плазме крови. Образующиеся в результате реакции активные формы кислорода поражают мембраны клеток эндотелия, тромбоцитов, лейкоциты и липопротеины [7] в плазме крови. Внутриклеточно они воздействуют на эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, NO.

«Окислительный стресс» в эндотелии проявляется потерей АТФ, разрушением ДНК, активацией поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, утратой НФД+, окислением глутатиона и перекисным окислением липидов.

Подтверждают гипотезу об окислительном механизме повреждения эндотелия данные о меньшей выражен-

ности эффектов гомоцистеина в случаях, когда проводилась предварительная терапия витамином С [42].

Токсичность гомоцистеина по отношению к клеткам и тканям сердечно-сосудистой системы обусловлена еще и отсутствием в них альтернативных путей утилизации гомоцистеина, таких как транссульфатирование и альтернативное реметилирование через бетаин/гомоцистеин-метилтрансферазу. Таким образом, единственным путем инактивации внутриклеточного гомоцистеина в эндотелии является фолат- и кобаламин-зависимое реметилирование.

Повреждающие агенты по отношению к эндотелию выступают в роли активирующих сигналов [84]. Активированный гомоцистеином эндотелий начинает проявлять прокоагулянтную активность. Происходит высвобождение вазоактивных веществ, секреция цитокинов [85] и адгезия лейкоцитов [78] (схема 4.6).

Таким образом, влияние гомоцистеина на систему гемостаза можно считать опосредованным повреждением эндотелия как результата образования активных форм кислорода и активации свободнорадикального и перекисного окисления липидов мембран клеток. Эндотелиоциты играют важную роль в функционировании системы гемостаза и фибринолиза как источник оксида азота (NO), гепарансульфата, тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена, простациклина. Повреждение эндотелия с последующей эндотелиальной дисфункцией неизбежно отражается на функционирование свертывающей, про-

тивосвертывающей и фибринолитической системах и может быть причиной тромбоза (схема 4.7).

**Гипергомоцистеинемия как фактор риска тромбозов.** Изучению связи гипергомоцистеинемии с артериальными и венозными тромбозами было посвящено большое количество эпидемиологических и экспериментальных исследований, включающих в себя ретроспективные случай-контроль, единовременные обследования и проспективные исследования. Проведены клинические исследования эффективности применения витаминов с целью снижения уровня гомоцистеина в группах риска, исследования случай-контроль по выявлению генетических нарушений обмена гомоцистеина в группах риска и у пациентов с тромбозами и др.

**Гипергомоцистеинемия и артериальный тромбоз.** Можно считать доказанным, что наличие высокого уровня гомоцистеина в крови повышает риск раннего развития атеросклероза и тромбоза сосудов сердца, церебральных и периферических артерий независимо от традиционных факторов риска и является прогностическим маркером летального исхода.

Умеренное повышение уровня гомоцистеина в плазме связано с ранним развитием окклюзивных заболеваний сосудов.

Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови в 3 и более раз увеличивает риск инфаркта миокарда, в 4 — риск ишемического инсульта. Концентрация гомоцистеина в крови выше 20 мкмоль/л приводит к увеличению смертности более чем в 4 раза [10].



Схема 4.6. Реакция эндотелия на повреждение

Механизмы повреждающего действия гомоцистеина реализуются через повреждение эндотелия вследствие активации свободнорадикального и перекисного окисления липидов мембран клеток эндотелия как результата образования активных форм кислорода при окислении гомоцистеина молекулярным кислородом. Это приводит к эндотелиопатии и гиперкоагуляции в артериальных сосудах. Поэтому для гипергомоцистеинемии характерны именно артериальные тромбозы, так же как и атеросклеротическое поражение сосудистой стенки.

Опубликованные исследования указывают также на связь гипергомоцистеинемии с риском артериальных тромбозов и снижения уровня фолатов и витамина B<sub>6</sub>.

Согласно представленным результатам исследований риск артериальных тромбозов при гипергомоцистеинемии более выражен у пациентов с сердечно-сосудистой патологией или низкими уровнями витаминов группы В (B<sub>6</sub> и фолатов).

Однако корреляция генетических аномалий метаболизма гомоцистеина и риска сердечно-сосудистых заболеваний продолжает обсуждаться.

**Гипергомоцистеинемия и венозный тромбоз.** Если связь гипергомоцистеинемии с артериальными тромбозами не вызывает сомнений, то немного иначе обстоит дело с венозными тромбозами. В доступной литературе одинаково часто можно встретить данные о том, что гипергомоцистеинемия приводит к венозным

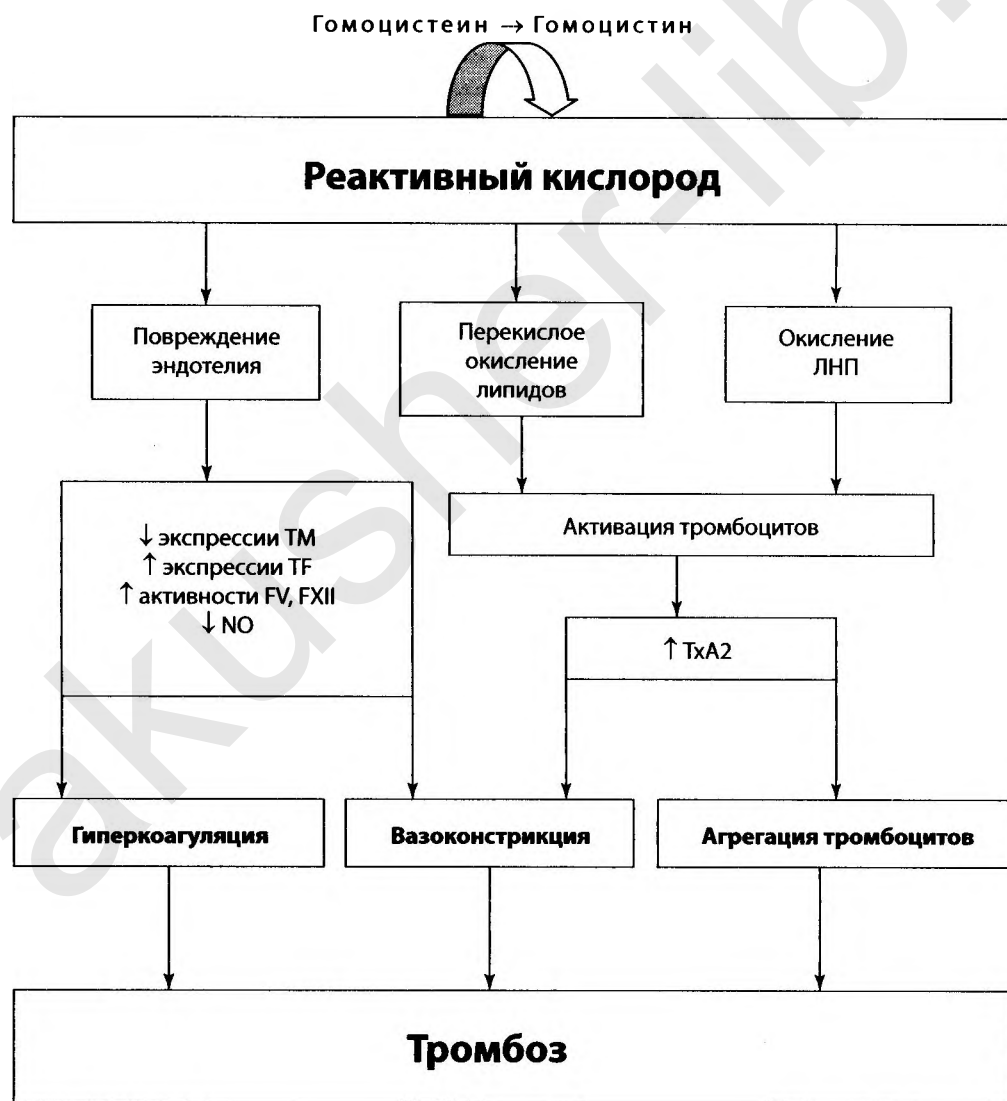


Схема 4.7. Возможные тромбогенные механизмы действия гомоцистеина

тромбозам, и те, что демонстрируют отсутствие такой корреляции.

Вероятно, повышенный уровень гомоцистеина может иметь место у пациенток с венозными тромбозами, повышать вероятность тромбоза, однако не быть непосредственной их причиной.

Ряд исследований, демонстрирующих связь гипергомоцистеинемии с венозными тромбозами, указывает на присутствие у пациентов с венозным тромбозом, наряду с умеренной гипергомоцистеинемией, других наследственных тромбофилических факторов.

Фермо и соавт. вычислили относительный риск венозного тромбоза у больных с сочетанием гипергомоцистеинемии и других тромбофилических факторов, который оказался в 1,7 раза большим, чем у пациентов с гипергомоцистеинемией, у которых других факторов тромбофилии выявлено не было. Более молодым был и возраст пациентов с впервые возникшим первым тромботическим эпизодом в субпопуляции пациентов с объединенными факторами риска [9].

Ridker и др. сообщил о десятикратном увеличении тромботического риска среди пациентов с сочетанием гипергомоцистеинемии и мутации фактора V Лейдена [10].

Обсуждались возможность усиления риска венозного тромбоза повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови у пациентов с тромбозом и нарушениями в системе протеина С, недостатком антитромбина и фактором V Leiden.

Изданные исследования показывают конфликтные результаты, что ставит под сомнение роль гипергомоцистеинемии и мутации MTHFR 677C в развитии венозных тромбозов не только как этиологического, но и как сопутствующего фактора.

**Гипергомоцистеинемия и беременность.** Гипергомоцистеинемия является частой и одной из важнейших причин врожденных уродств плода, а также развития различной акушерской патологии.

В норме при беременности происходит стойкое снижение уровня гомоцистеина (на 50–60%), начиная со II триместра беременности, что обеспечивает поддержание адекватной циркуляции крови в плаценте. Возможными причинами снижения являются гемодилюция, повышение синтеза стероидов, а также потребление метионина и гомоцистеина растущим плодом. Уровень возвращается к нормальным значениям после родов в течение 2–4 дней [10, 83].

Гипергомоцистеинемия занимает ведущее место в структуре тромбофилии у пациенток с синдромом потери плода [13], преэклампсией [14], развитием

преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и тромбоземболических осложнений во время беременности [10, 11].

В ряде исследований было показано, что у пациенток с осложненным течением беременности (преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты и др.) имеет место более высокое содержание гомоцистеина в плазме крови (в среднем 13,23 мкмоль/л), чем при физиологической беременности (4,86 мкмоль/л). Следует отметить также, что у таких пациенток чаще встречаются генетические формы гипергомоцистеинемии и другие тромбофилические мутации. По данным исследований, гипергомоцистеинемия может быть выявлена у 18% беременных с тяжелой преэклампсией [10].

Выявлена взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и синдромом потери плода. По данным метаанализа 10 исследований, у женщин с синдромом потери плода и гипергомоцистеинемией риск прерывания беременности на ранних сроках увеличен в 2,7 раза (95% ДИ от 1,4 до 5,2). Частота невынашивания беременности достигает 50% у женщин с гомоцистеинурией [57]. При наличии гомозиготного варианта мутации MTHFR TT на 40% (ДИ 1,0–2,0) возрастает риск синдрома потери плода [Nelen W.L. et al., 2000]. Интересно, что при исследовании абортного материала после самопроизвольных прерываний беременности была с более высокой частотой выявлена гомозиготная форма мутации MTHFR TT, которая, вероятно, оказывает ключевое влияние на выживаемость плода [Zetterberg H. et al., 2002].

В крупном Hordaland Homocysteine Study, в котором измерялся уровень общего гомоцистеина (Total homocysteine (tHcy) в качестве маркера фолатного статуса и фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [79], выявлено повышение риска преэклампсии (отношение шансов (ОШ): 1,32; 95% ДИ: 0,98, 1,77; *P* для тенденции = 0,02), преждевременных родов (ОШ: 1,38; 95% ДИ: 1,09, 1,75; *P* для тенденции = 0,005), резкого снижения веса новорожденного для гестационного срока (ОШ: 2,01; 95% ДИ: 1,23, 3,27; *P* для тенденции = 0,003). Выявлена также значимая корреляция между повышением уровня гомоцистеина и мертворождением (ОШ: 2,03; 95% ДИ: 0,98, 4,21; *P* для тенденции = 0,02), ДНТ и косолапостью у новорожденных.

Неблагоприятное влияние гипергомоцистеинемии/дефицита фолатов на исходы беременности продолжают изучаться. Результаты популяционного когортного исследования (*n* = 5805) показали, что вы-

сокие уровни гомоцистеина коррелируют с более низким весом плаценты ( $P < 0,001$ ) и низким весом новорожденного ( $P < 0,001$ ) [68]. Низкие уровни фолатов, помимо вышеперечисленных признаков, коррелировали также с повышением риска преждевременных родов (ОШ 2,2;  $P = 0,002$ ) и преэклампсии (ОШ 2,1;  $P = 0,04$ ) [66].

По данным еще одного исследования, целью которого явилась оценка взаимосвязи между концентрациями фолата и гомоцистеина в крови матери ( $n = 227$ ) и в пуповинной крови на момент родов и их исходами, более низкое содержание фолатов в крови матери коррелировало с преждевременными родами, а более высокие концентрации гомоцистеина — с преэклампсией [17].

**Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности.** Согласно современным представлениям о механизмах патогенеза акушерских осложнений, основа развития подавляющего большинства из них закладывается на самых ранних этапах наступления беременности — этапах имплантации и плацентации. Имплантация и плацентация, равно как и дальнейшее функционирование плаценты, являются этапами многоступенчатого процесса эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, который объективно нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания. Проявляться эти нарушения могут на всех сроках беременности, начиная с момента зачатия.

Гипергомоцистеинемия как одна из форм приобретенной тромбофилии через активацию коагуляции, нарушение фибринолиза и эндотелиопатию может быть причиной нарушения физиологической адаптации системы гемостаза к беременности, процессов инвазии трофобласта, плацентации и формирования фетоплацентарного кровообращения. И, как абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии, клинически проявиться именно в течение гестационного процесса, и не только и не столько в форме тромбозов, но и в форме типичных акушерских осложнений.

Одним из механизмов повреждающего действия гомоцистеина является нарушение баланса окислительно-восстановительных реакций. Гомоцистеин в восстановленной форме реагирует с NO с образованием стабильного нитрозотиола S-нитрозогомоцистеина (SNOHO), обладающего вазодилатирующим действием и нетоксичного для эндотелия. Это способствует связыванию гомоцистеина и препятствует образованию перекиси водорода, которое опосредовано

его сульфгидрильными группами. Избыток гомоцистеина подвергается аутоокислению с образованием  $H_2O_2$ , супероксидных и гидроксильных радикалов. В условиях повышенного содержания гомоцистеина его связывание с NO приводит к значительному уменьшению активности последнего. Кроме того, гомоцистеин ингибирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы, приводит к снижению продукции и биологической активности NO как *in vitro*, так и *in vivo*.

Гомоцистеин подавляет активность ферментов антиоксидантной системы. Так, сульфидная группа гомоцистеина служит активатором ферментов окислительной системы, содержащих ионы железа и меди. Он ингибирует экспрессию глутатион-пероксидазы эндотелиальными клетками. В результате накопления перекисей активируются реакции перекисного окисления липидов. К тому же гомоцистеин участвует в реакции транссульфатирования и может замещать цистеин в реакции синтеза глутатиона. Следовательно, соотношение в клетке восстановленного и окисленного глутатиона уменьшается, что является одним из факторов угнетения антиоксидантных механизмов под действием гомоцистеина [44].

Участвуя в повреждении сосудистой стенки (через активацию свободнорадикального и перекисного окисления липидов мембран клеток эндотелия), гомоцистеин нарушает равновесие прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов. Под его воздействием происходит активация протромботической активности эндотелия; снижается активность тромбомодулина, гепарансульфата, уменьшается количество участков связывания и активность тканевого активатора плазминогена. Это способствует снижению активности антикоагулянтной (системы протеина C и AT III) и фибринолитической систем. Под действием гомоцистеина усиливается экспрессия тканевого фактора, активируется фактор XII, увеличивается синтез TxA<sub>2</sub> тромбоцитами. Микротромбообразование и нарушения микроциркуляции при гипергомоцистеинемии приводят к целому ряду акушерских осложнений.

Нарушения плацентации и фетоплацентарного кровообращения (вследствие изменения качества спиральных артерий и нарушения процесса инвазии их в трофобласт) могут быть причиной репродуктивной недостаточности на ранних сроках: невынашивания беременности и бесплодия в результате дефектов имплантации зародыша.

Нарушение плацентарной функции при этом возникает в результате эндотелиопатии, микротромбозов в межворсинчатом пространстве и сосудах плаценты



и сопутствующего тромбофилии дисбаланса между тромбоксаном А2 и простаглицлином, что приводит к спазму спиральных артерий и резкому повышению резистентности сосудистого русла матки.

Гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде преэклампсии [1, 2]. На более поздних стадиях беременности является причиной развития хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода [6]. Это приводит к рождению детей с низкой массой тела и снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного и развития целого ряда осложнений периода новорожденности [9, 10].

Для гипергомоцистеинемии характерно развитие тяжелых, часто неуправляемых состояний, которые могут приводить к досрочному прерыванию беременности по медицинским показаниям [12]. Рождение незрелого недоношенного ребенка в таких случаях сопровождается высокой детской летальностью и большим процентом неонатальных осложнений.

Таким образом, гипергомоцистеинемия является самостоятельным многофакторным состоянием риска развития осложнений беременности с элементами каскадного самоусиления. Учитывая серьезность возможных последствий гипергомоцистеинемии, рекомендуется проверять уровень гомоцистеина всем женщинам, готовящимся к беременности. В обязательном порядке следует проверять уровень гомоцистеина у пациенток с бывшими ранее акушерскими осложнениями и у женщин, у родственников которых были инсульты, инфаркты и тромбозы в возрасте до 45–50 лет.

**Гипергомоцистеинемия и уродства плода.** Гомоцистеин свободно проходит через плаценту и может оказывать тератогенное и фетотоксическое действие [5]. Доказано, что гипергомоцистеинемия является одной из причин врожденных уродств плода, среди которых — анэнцефалия и незаращения спинномозгового канала. Анэнцефалия — порок, при котором нарушается формирование мозгового черепа с отсутствием мозга целиком или его части, несовместимый с жизнью. Плод с анэнцефалией погибает часто внутриутробно. *Spina bifida*, или расщелина позвоночника, — порок, условно совместимый с жизнью. Для него характерны неврологические проблемы, включая параличи, нарушение функций тазовых органов, кифозы, сколиозы, отставание в умственном и физиче-

ском развитии, в связи с чем наступает стойкая инвалидизация и преждевременная смерть.

Возможны и другие врожденные уродства, связанные с нарушением формирования нервной системы плода: микроцефалия (недоразвитие мозгового черепа, приводящее к отставанию умственного и физического развития, невозможностью социальной адаптации), часто сочетающееся с пороками лицевого черепа, мозговые кисты (структуры в сосудистых сплетениях головного мозга) и пр., объединяемые термином «дефекты нервной трубки (ДНТ)».

ДНТ представляют собой гетерогенную группу врожденных пороков, которые возникают в первые недели эмбрионального развития и являются результатом нарушения процесса нейруляции (закрытие нервной складки и нейропор с формированием нервной трубки). Коварство этого нарушения связано с тем, что процесс закрытия нервной трубки завершается в течение 28 дней (закрытие происходит на 21–28-й день) после зачатия, когда женщина может даже не догадываться о своей беременности. Если трубка не закрывается, формируется порок. Каждый третий случай дефекта нервной трубки приводит к гибели ребенка сразу же после рождения. В остальных случаях ДНТ становится причиной стойкой инвалидизации.

Установление точной распространенности ДНТ представляет сложности из-за различий в уровне мониторинга. В Европе общий показатель частоты встречаемости ДНТ (случаи живорождения, мертворождения и прерывания беременности) составляет 9,4 на 10 тыс., а частота встречаемости среди новорожденных — 3,2 на 10 тыс. Частота ДНТ различна в разных регионах и странах. Один из самых высоких показателей ДНТ отмечен в Ирландии и Шотландии, где дефект нервной трубки диагностируется, по разным источникам, у 0,1–9,7% новорожденных. В США ежегодно рождается более 2500 тыс. детей с ДНТ. В России частота выявления ДНТ ежегодно составляет 0,45%; смертность вследствие ДНТ составляет 2% общей детской смертности.

Этиология ДНТ до конца не изучена, однако считается, что развитие этого нарушения связано как с генетическими, так и с экологическими факторами. О наличии генетических причин можно судить на основании наблюдаемой взаимосвязи между ДНТ, хромосомными и генными нарушениями. Фактор, который, как полагают, может играть ключевую роль, — фолатный статус у матери в период зачатия.

R.P. Steegers-Theunissen и соавт. (1991) впервые предположили возможную заинтересованность на-

рушения фолат-зависимых процессов обмена гомоцистеина в развитии дефекта нервной трубки. Исследователи показали, что концентрация гомоцистеина в амниотической жидкости у новорожденных, родившихся с дефектами нервной трубки, была выше, чем у контрольной группы. В дальнейшем было показано, что риск развития *spina bifida* увеличивается при повышении концентрации гомоцистеина в крови. Прием фолиевой кислоты, в свою очередь, снижает концентрацию гомоцистеина в плазме крови беременных. Ряд систематических обзоров и метаанализов рандомизированных клинических исследований четко продемонстрировали снижение частоты развития ДНТ на 70% при использовании фолатных добавок в критический период до и после зачатия.

N.M. Van der Put и соавт. (1995) в семьях с нарушениями нервной трубки в Дании выявили повышенную частоту полиморфизма фермента метилентетрагидрофолатредуктазы C677T (MTHFR C677T). Мутация была выявлена у 16% матерей, 10% отцов и 13% новорожденных со *spina bifida*, по сравнению с 5% в контрольной группе. Подобные результаты были получены и в других странах. В данном исследовании было показано, что риск развития *spina bifida* повышается в 7 раз при сочетании гомозиготной мутации у матери и у плода. Это доказывает влияние нарушения обмена гомоцистеина у самого плода на развитие дефекта нервной трубки.

Несмотря на то что дефекты нервной трубки известны человеку с древних времен и до сих пор не ясны все механизмы развития этой формы патологии, уже не вызывает сомнений, что одной из причин может быть гипергомоцистеинемия, генетическая или приобретенная, ассоциированная с дефицитом фолатов и витамина В<sub>12</sub>.

Умеренная и выраженная гипергомоцистеинемия, как правило, свидетельствует о выраженном дефиците фолатов, роль которых в развитии дефектов нервной трубки известна уже более 40 лет. Недостаточность фолиевой кислоты вызывает нарушения синтеза ДНК в клетке, готовящейся к репликации хромосом и делению. Механизм действия обусловлен участием фолиевой кислоты в форме тетрагидрофолата в синтезе нуклеиновых кислот и в делении клеток, а также участием в качестве коэнзима в синтезе пуринов и пиримидинов, что делает ее решающим фактором в формировании ЦНС, которая развивается у человека на 15–28-й день после оплодотворения.

Молекулярные механизмы развития дефектов нервной трубки вследствие гипергомоцистеинемии

и дефицита фолатов могут включать в себя недостаточное метилирование (гипометилирование) ДНК и важнейших метаболитов развивающегося эмбриона и/или нарушения в процессах пролиферации, модификации и апоптоза нервных клеток. Дефицит фолатов в пролиферирующих клетках ведет к разбедению нуклеотидов ДНК, способствует повышению частоты хромосомных aberrаций, нарушению конформации ДНК и расхождению хромосом — отсюда и более высокий риск рождения детей с синдромом Дауна.

Помимо роли фолатов в развитии дефектов нервной трубки, возможна и роль витаминов (В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>), участвующих в обмене гомоцистеина. В<sub>12</sub> действует как фактор реметилирования гомоцистеина в метионин при участии фермента метионин-синтазы. Дефицит витамина В<sub>12</sub>, таким образом, может быть причиной гипергомоцистеинемии, хотя в крови концентрация фолатов может быть нормальной или даже повышенной: такой феномен известен как «ловушка метилфолатов».

Реметилирование гомоцистеина в метионин и формирование S-аденозилметионина обеспечивает метильными группами все жизненно важные процессы, происходящие в нервной системе. S-аденозилметионин участвует в более чем 100 реакциях метилирования липидов, ДНК и белков.

Для поддержания концентрации гомоцистеина на должном уровне нервная ткань использует следующие механизмы:

- 1) реметилирование с участием метионинсинтазы при нормальном содержании кобаламина и фолатов;
- 2) переход гомоцистеина в цистатионин под действием CBS; цистатионин является менее токсичным для мозга продуктом;
- 3) экспорт гомоцистеина в кровь.

Особенностью обменных процессов с участием гомоцистеина в мозге является меньшая их активность в сравнении с другими тканями и тесная связь метаболизма фолатов и гомоцистеина. В то же время концентрация 5'-метилтетрагидрофолата в цереброспинальной жидкости в пять раз ниже, чем в крови; таким образом, мозг особенно чувствителен к нехватке фолатов. Метионинсинтаза является в нервной системе единственным ферментом, способным реметилировать гомоцистеин в метионин; следовательно, для протекания реакций с участием метионинсинтазы мозгу также необходим кобаламин. В случае инактивации метионинсинтазы концентрация S-аденозилгомоцистеина в мозге возрастает в несколько раз.

Реакции транссульфации в мозге не приводят к удалению гомоцистеина, так как сама транссульфация является неполной. Активность CBS в мозге составляет лишь 20% от таковой, например, в печени, а активность цистатионазы и того ниже, если не равна нулю. В эксперименте было показано, что клетки астроглии не способны переводить метионин или гомоцистеин в цистеин. При этом в мозге отмечается повышенное, по сравнению с другими тканями, содержание цистатионина.

Нарушение обмена гомоцистеина в нервной системе, как и в других органах, является результатом генетических мутаций, приема различных лекарственных препаратов и других приобретенных факторов. Повышение концентрации гомоцистеина приводит к поражению нервной ткани. Возможно прямое токсическое действие избыточного уровня гомоцистеина на нервную систему плода.

Важным механизмом развития неврологических нарушений является снижение синтеза метионина и S-аденозилметионина. У пациентов с гипергомоцистеинемией отмечено развитие таких патологических изменений, как расширение желудочков мозга, микрогрия, периваскулярные изменения, демиелинизация и макрофагальная инфильтрация, глиоз и астроцитоз.

Гомоцистеин оказывает на нервную систему не только прямое, но и опосредованное повреждающее действие. Известно, что гомоцистеин, цистеин и другие серосодержащие вещества выступают в роли агонистов N-метил-D-аспартат (NMDA) подтипа глутамат-рецепторов. Через влияние на эти рецепторы нервных клеток гомоцистеин и его производные оказывают нейротоксическое воздействие, выступая в роли нейротрансмиттеров. Lipton показал, что гомоцистеин, будучи агонистом глутаматных рецепторов, является еще и частичным агонистом рецепторов глицина. Однако при нормальных концентрациях гомоцистеина его влияние на эти рецепторы, а следовательно, и токсический эффект, не проявляются. При таких состояниях, как инсульт и травма мозга, когда концентрация глицина возрастает, даже незначительные концентрации гомоцистеина начинают оказывать выраженное нейротоксическое воздействие. Токсичным для нервной ткани является и действие свободных радикалов, формирующихся при повышении концентрации гомоцистеина.

Другие органы плода (сердце, почки) закладываются позже, однако при некорригированной гипергомоцистеинемии могут сформироваться и пороки их развития. Среди прочих пороков плода при гипергомоцистеинемии наиболее часто встречаются:

- ◆ аномалии развития лицевого черепа (заячья губа — разрыв верхней губы, доходящий почти до носа и приоткрывающий передние зубы, волчья пасть — расщепление нёба, при котором твердая поверхность нёба и мягкие ткани за ним полностью не закрываются);
- ◆ кардиоваскулярные аномалии (пороки развития сердечно-сосудистой системы);
- ◆ дефекты конечностей (различные нарушения формы и размера конечностей, пороки развития опорно-двигательного аппарата);
- ◆ дефекты мочеполовой системы (многочисленная группа аномалий мочеполовой системы: поражение почек, мочеточников, мочевого пузыря, уретры, гениталий).

**Профилактика осложнений, связанных с гипергомоцистеинемией.** Гипергомоцистеинемия, как и дефицит фолатов — патологические состояния, своевременная диагностика которых в подавляющем большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, в несколько раз снижающее риск и сердечно-сосудистых, включая тромботических, и акушерских осложнений у матери и предотвратить ассоциированные с гипергомоцистеинемией пороки развития у ребенка.

Такая терапия включает препараты фолиевой кислоты и витамины группы В (В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub> и др.).

На сегодняшний день фолиевая кислота и ее производные занимает центральное место в терапии гипергомоцистеинемии. При назначении фолиевой кислоты происходит снижение изначально повышенного уровня гомоцистеина во всех случаях независимо от причины его повышения [19, 50, 54, 73]. Подобный эффект фолиевой кислоты связан с увеличением интенсивности реакций, идущих по пути реметилирования гомоцистеина. Необходимым компонентом терапии, направленной на снижение уровня гомоцистеина, являются также витамины В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, что вполне понятно, учитывая роль этих витаминов в его метаболизме.

Своевременная коррекция гипергомоцистеинемии позволяет значительно снизить агрессию организма беременной женщины по отношению к плацентарной функции и в ряде случаев полностью устранить тромбофилическое состояние. Учитывая то, что в ряде случаев витаминдефицитное состояние связано с нарушением всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте, лечение может быть начато с внутримышечного введения витаминов группы В. После снижения уровня гомоцистеина до нормы

(5–15 мкг/мл) назначаются поддерживающие дозы витаминов *per os*.

Во время беременности может быть показано проведение антиагрегантной терапии (малые дозы аспирина, выступающего в данном случае в качестве своеобразного витамина беременности, малые дозы препаратов гепаринового ряда). Такая терапия позволяет нивелировать тромботические эффекты гипергомоцистеинемии, негативно влияющие на ранних этапах беременности, когда важны достаточная инвазия трофобласта в эндометрий и последующая плацентация, определяющие благополучие дальнейшего прогрессирования беременности. При наличии антифосфолипидного синдрома может быть назначено дополнительное лечение. Традиционные методики ведения тромбофилических состояний при беременности (в том числе при гипергомоцистеинемии) значительно улучшают прогноз беременности у женщин с факторами риска невынашивания беременности.

Продолжает оставаться открытым вопрос о способах коррекции гипергомоцистеинемии. В литературе встречаются противоречивые данные относительно схем назначения корригирующей терапии. По мнению некоторых исследователей, обычные терапевтические дозы фолиевой кислоты (1–5 мг) не способны привести к желаемому эффекту даже в течение длительного (13 месяцев) непрерывного приема препарата. В других исследованиях сообщается о достаточно эффективном действии обычных доз назначаемых препаратов.

Снизить частоту осложненного течения беременности и предупредить пороки развития плода, связанные с гипергомоцистеинемией, позволяет витаминпрофилактика фолатами и витаминами группы В, начатая в предгравидарный период. Профилактические дозы фолиевой кислоты и витаминов группы В (в частности, В<sub>12</sub>) показаны всем пациенткам, планирующим беременность.

Недавно были опубликованы интересные данные, полученные в ходе Национального когортного исследования рождаемости в Дании (DNBC — национальное исследование 100 419 беременностей у 92 374 женщин с 1996 г. по 2002 г.). Была проанализирована связь между приемом поливитаминов, содержащих в среднем 19 микроэлементов в своем составе, или только фолатов в околозачаточный период — и риском внутриутробной гибели плода на ранних или поздних сроках беременности (принимались во внимание сроки приема и важные материнские факторы).

Было показано, что 62,1 % женщин принимали поливитаминные добавки, 6,2% — фолиевую кислоту, а 31,7% ничего не принимали. Оказалось, что прием поливитаминов на 12% повышает риск внутриутробной смерти плода: ОШ 1,12 (1,01–1,25), — причем в основном на раннем сроке беременности: ОШ 1,18 (1,05–1,33).

У женщин, постоянно употреблявших поливитаминные добавки до беременности, наблюдалось на 29% большее количество внутриутробных смертей на ранних стадиях беременности (ОШ 1,29, 1,12–1,48), чем на поздних.

У женщин, использовавших 400 мкг/день фолиевой кислоты, не наблюдалось повышения количества внутриутробных смертей.

Таким образом, применение поливитаминов для прегравидарной подготовки повышает риск ранней внутриутробной смерти плода [Nohr E.A., Olsen J., Bech V.H. et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate // *Int. J. Epidemiol.* — 2014. — Vol. 43 (1). — P. 174–184].

Исходя из вышеизложенного, для прегравидарной подготовки важно выбирать препараты, имеющие в инструкции по применению показание для профилактики дефекта нервной трубки плода за 21–28 дней до момента зачатия и органогенеза, а не только упоминание о восполнении дефицита фолатов в период уже протекающей беременности, когда закладка всех органов произошла. Для такой профилактики удачным препаратом является Фолибер — препарат, включающий в себя профилактические дозы фолиевой кислоты (400 мкг) и витамина В<sub>12</sub> (2 мкг). 400 мкг фолиевой кислоты — минимальная эффективная суточная доза, рекомендованная Центрами по профилактике заболеваний (США, Великобритания, Австралия) здоровым женщинам в качестве дополнительного суточного потребления для предупреждения развития дефектов нервной трубки у плода. Рекомендованная суточная норма потребления витамина В<sub>12</sub> — 2 мкг. Этот препарат предназначен к применению женщинами детородного возраста не позднее, чем за 1 месяц до планируемой беременности, и беременными в I триместре. Доза фолиевой кислоты в препарате соответствует суточной потребности организма человека в фолатах, необходимых в реакциях синтеза ДНК, реметилирования гомоцистеина, обмена аминокислот и др.

Минимальное содержание фолиевой кислоты предупреждает негативные последствия передозировки (которые возможны при приеме препаратов

с высоким содержанием фолиевой кислоты) и в то же время обеспечивает организм женщины, планирующей беременность, фолатами, дефицит которых негативно отражается на развитии ребенка. Следует подчеркнуть необходимость раннего начала профилактики, учитывая распространенность фолат-дефицитных состояний (дефицит фолиевой кислоты, как и других витаминов группы В, обнаруживается у 40–60% россиян) и сроки становления и развития нервной системы плода (на 15–28-й день после оплодотворения), для которой гипергомоцистеинемия и дефицит фолатов особенно опасны.

Цианкобаламин (витамин В<sub>12</sub>), включенный в препарат, выступая в роли кофактора, обеспечивает основные метаболические реакции, идущие с участием фолатов. Совместный прием этих витаминов патогенетически оправдан и обеспечивает высокую эффективность препарата, несмотря на минимальные дозы содержащихся в нем витаминов.

Напротив, недостаток витамина В<sub>12</sub> может быть причиной частичной или вторичной недостаточности фолиевой кислоты. Кроме того, адекватный прием В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> предотвращает дефицит железа, предупреждая развитие железодефицитной анемии у беременных и помогает организму бороться с инфекциями. Витамин В<sub>12</sub> и фолиевая кислота являются взаимосвязанными витаминами, поэтому рекомендуется их совместный прием.

Профилактическое назначение фолиевой кислоты и витаминов группы В (В<sub>12</sub>) позволяет нормализовать уровень гомоцистеина, повысить тем самым порог активации системы гемостаза и снизить риск нарушения плацентарной функции. Более высокие дозы фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> должны подбираться индивидуально, их эффект следует контролировать по уровню гомоцистеина (должен снижаться до нормативных значений) и метилмалоновой кислоты, которая отражает динамику повышения концентрации витамина В<sub>12</sub>.

В заключение отметим, что исследование гомоцистеинового профиля больных с клиникой сосудистой патологии и в акушерской практике является необходимым, определяющим реальные шансы лечебного и профилактического успеха в борьбе с акушерскими осложнениями, а также с большинством сосудистых патологий.

Планирование беременности — очень ответственный период в жизни каждой женщины.

Витаминопрофилактика фолатами и витаминами группы В, а также коррекция диеты позволяют зна-

чительно снизить частоту развития пороков нервной трубки у плода и сосудистых осложнений (тромбозов, гестоза, ПОНРП, фетоплацентарной недостаточности и СЗРП, АГП, ранних и поздних выкидышей). При этом важно, чтобы терапия, направленная на снижение концентрации гомоцистеина, была начата еще до зачатия, так как смыкание нервной трубки приходится в первые 3–4 недели беременности, о которой женщина может еще не знать.

## Литература

1. *Ахмедова Е.М.* Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом // Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
2. *Баймурадова С.М.* Особенности течения и ведения беременности с гестозами и генетическими формами тромбофилии // Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
3. *Баранова И.Е., Большакова О.О.* Клиническое значение гомоцистеинемии // Артер. гиперт. — 2004. — № 10 (1). — С. 45–50.
4. *Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф.* Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // Патология кровообращения кардиохирургия. — 2002. — № 1.
5. *Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Талалаева И.Н.* Фолат-дефицитные состояния и уродства плода // Журнал РОАГ. — 2008. — № 2. — С. 42–48.
6. *Лузов И.И.* Гомоцистеин в акушерской патологии // Интернет (Rambler). — 2003. — № 9. — С. 1–8.
7. *Ежов М.В., Лякишев А.А., Покровский С.Н.* Липопротеид(а) — независимый фактор риска атеросклероза // Тер. архив. — 2001. — № 9. — С. 76–82.
8. *Ефимов В.С., Цакалоф А.К.* Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза // Лаб. медицина. — 1999. — № 2. — С. 44–48.
9. *Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О.* Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. — М.: Триада-Х, 2005.
10. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.
11. *Мурашко Л.Е., Ахмедова Е.М., Бадоева Ф.С. и др.* Тромбофилические мутации, гипергомоцистеинемия у женщин с гестозом // Проблемы беременности. — 2002. — № 6. — С. 44–48.

12. Савельева Г.М., Ефимов В.С., Кашиева А.З. Осложненное течение беременности и гипергомоцистеинемия // Акуш. и гинек.— 2000. — № 3. — С. 3–5.
13. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2002. — С. 39, 46, 70, 102.
14. Сухих Г.Т., Файзуллин Л.З., Мурашко Л.Е. и др. Тромбофилические мутации, гипергомоцистеинемия у женщин с гестозом // «Мать и дитя»: Материалы III Российского форума. — М., 2001. — С. 212–213.
15. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2000. — № 4 (4).
16. Arulkumaran S. Clinical obstetrics and gynaecology. Inherited thrombophilias // Elsevier Company. — 2003. — 528 p.
17. Bergen N.E. et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study // BJOG. — 2012. — V. 119 (6). — P. 739–751.
18. Bick R.L. Disorders of thrombosis and hemostasis. Clinical and laboratory practice. — 3<sup>rd</sup> ed. — Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — 446 p.
19. Blencowe H. et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders // Int. J. Epidemiol. — 2010. — V. 39 (Suppl. 1). — P. 10–21.
20. Botto L.D., Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review // Am. J. Epidemiol. — 2000. — V. 151. — P. 862–877.
21. Brosnan J.T., Brosnan M.E. The sulfur-containing amino acids: an overview // J. Nutr. — 2006. — V. 136. — 1636S–1640S.
22. Carlsen S.M., Jacobsen G. et al. In pregnant women who smoke, caffeine consumption is associated with an increased level of homocysteine // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2005. — V. 84. — P. 1049–1054.
23. Chin J.H., Azhar S., Hoffman B.B. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins // J. Clin. Invest. — 1992. — V. 89. — P. 10–18.
24. Cho E., Zeisel S.H. et al. Dietary choline and betaine assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring Study // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — V. 83. — P. 905–911.
25. Christen W.G., Glynn R.J. et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study // Arch. Intern. Med. — 2009. — V. 169. — P. 335–341.
26. Conn M.T. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells // Blood. — 1990. — V. 75. — P. 895–901.
27. Demuth K., Atger V., Benoi M. et al. Homocysteine decreases endothelin-1 production by cultured human endothelial cells // Eur. J. Biochem. — 1999. — V. 263. — P. 367–376.
28. Desouza C., Keepler M. et al. Drugs affecting homocysteine metabolism: impact on cardiovascular risk // Drugs. — 2002. — V. 62. — P. 605–616.
29. Drunat S., Moatti N. et al. Homocysteine-induced decrease in endothelin-1 production is initiated at the extracellular level and involves oxidative products // Eur. J. Biochem. — 2001. — V. 268. — P. 5287–5294.
30. Elias M.F., Sullivan L.M. et al. Homocysteine and cognitive performance in the Framingham offspring study: age is important // Am. J. Epidemiol. — 2005. — V. 162. — P. 644–653.
31. Eskes T.K.A.B. Neural tube defects, vitamins and homocysteine // Eur. J. Pediatrics. — 1998. — V. 157. — Suppl. 2. — P. 139–141.
32. Eskes T.K. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine — a new risk factor // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. — 2001. — V. 95. — P. 206–212.
33. Foucher C., Brugère L. et al. Fenofibrate, homocysteine, and renal function // Curr. Vasc. Pharmacol. — 2010. — V. 8. — P. 589–603.
34. Friedman A.N., Bostom A.G. The Kidney and Homocysteine Metabolism // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — V. 12. — P. 2181–2189.
35. Ganji V., Kafai M.R. Population reference values for plasma total homocysteine concentrations in US adults after the fortification of cereals with folic acid // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — V. 84. — P. 989–994.
36. Goyette P., Frosst P., Rosenblatt D.S., Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, and description of 5 novel mutations in MTHFR // Am. J. Hum. Genet. — 1995. — V. 56. — P. 1052–1059.
37. Guba S.C., Fonseca V., Fink L.M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis // Seminars in thrombosis and haemostasis. — 1999. — V. 25. — № 3.
38. Guo H., Chi J. et al. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina // Indian J. Med. Res. — 2009. — V. 129. — P. 279–284.
39. Hamed S.A. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression // Atherosclerosis. — 2009. — V. 205. — P. 15–22.

40. Heijer M., Koster T., Blom H. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — V. 334. — P. 759–762.
41. Held C., Sumner G. et al. Correlations between plasma homocysteine and folate concentrations and carotid atherosclerosis in high-risk individuals: baseline data from the Homocysteine and Atherosclerosis Reduction Trial (HART) // *Vasc. Med.* — 2008. — V. 13. — P. 245–253.
42. Hofmann M.A., Lalla E., Lu Y. et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model // *Clin. Invest.* — 2001. — V. 107 (6). — P. 675–683.
43. Howard J.A. CARP. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. — Informa UK Ltd., 2007. — 290 p.
44. Huang T., Wahlqvist M.L. et al. Docosahexaenoic acid decreases plasma homocysteine via regulating enzyme activity and mRNA expression involved in methionine metabolism // *Nutrition.* — 2010. — V. 26. — P. 112–119.
45. Hultdin J. Homocystein cardiovascular disease with special reference to longitudinal changes // *Umee.* — 2005. — V. 17.
46. Hustad S., Ueland P.M. et al. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism // *Clin. Chem.* — 2000. — V. 46. — P. 1065–1071.
47. Jacobsen D.W. Hyperhomocysteinemia and Oxidative Stress // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* — 2000. — V. 20. — P. 1182.
48. Jacques P.F., Rosenberg I.H. et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — V. 69. — P. 482–489.
49. Kathy K.W., Connie W.H., Fion J. et al. Hyperhomocysteinemia Activates Nuclear Factor-B in Endothelial Cells via Oxidative Stress // *Circulation.* — 2004. — V. 94. — P. 28.
50. Khandanpour N., Armon M.P. et al. Randomized clinical trial of folate supplementation in patients with peripheral arterial disease // *Br. J. Surg.* — 2009. — V. 96. — P. 990–998.
51. Kim M.W. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2012. — V. 32. — P. 520–524.
52. Kujovich J.L. Thrombophilia and pregnancy complications // *Am. J. of Obstet. and Gynec.* — 2004. — V. 191. — P. 412–424.
53. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia // *J. Clin. Invest.* — 1996. — V. 98. — P. 5–7.
54. Lumley J. et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2007. — Issue 4. CD001056.
55. Lv S., Fan R. et al. Betaine supplementation attenuates atherosclerotic lesion in apolipoprotein E-deficient mice // *Eur. J. Nutr.* — 2009. — V. 48. — P. 205–212.
56. McLean R.R., Jacques P.F. et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350. — P. 2042–2049.
57. McNulty H., Dowe J. et al. Riboflavin lowers homocysteine in individuals homozygous for the MTHFR 677C->T polymorphism // *Circulation.* — 2006. — V. 113. — P. 74–80.
58. McNulty H., Pentieva K. et al. Homocysteine, B-vitamins and CVD // *Proc. Nutr. Soc.* — 2008. — V. 67. — P. 232–237.
59. Medina M., Urdiales J., Amores-Sánchez M. Roles of homocysteine in cell metabolism // *Eur. J. Biochem.* — 2001. — V. 268. — P. 3871–3882.
60. Mintzer S., Skidmore C.T. et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein // *Ann. Neurol.* — 2009. — V. 65. — P. 448–456.
61. Must A., Jacques P.F. et al. Serum total homocysteine concentrations in children and adolescents: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. Nutr.* — 2003. — V. 133. — P. 2643–2649.
62. Oterino A., Toriello M. et al. The relationship between homocysteine and genes of folate-related enzymes in migraine patients // *Headache.* — 2010. — V. 50. — P. 99–168.
63. Papatheodorou L., Weiss N. Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia // *Antioxid Redox. Signal.* — 2007. — V. 9. — P. 1941–1958.
64. Picciano M.F. Is homocysteine a biomarker for identifying women at risk of complications and adverse pregnancy outcomes? // *Am. J. Clin. Nutrition.* — 2000. — V. 71. — № 4. — P. 857–858.
65. Pinto S., Fidalgo T., Marques D. et al. Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations in patients with stroke // 16<sup>th</sup> Congress on thrombosis and haemostasis. — Porto, 2000.
66. Powers R.W., Evans R.W., Majors A.K. et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — V. 179. — P. 1605–1611.



67. *Raijmakers M.T.M., Zusterzeel P.L.M., Steegers E.A.P. et al.* Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia? // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* — 2001. — V. 95. — P. 226–228.
68. *Rajkovic A., Catalano P.M., Malinov M.R.* Elevated homocysteine level with preeclampsia // *Obstetr. Gynec.* — 1997. — V. 90. — P. 168–171.
69. *Ratnoff O.D.* Activation of Hageman factor by L-homocystine // *Science.* — 1968. — V. 162. — P. 1007–1009.
70. *Rochtchina E, Wang J.J. et al.* Elevated serum homocysteine, low serum vitamin B<sub>12</sub>, folate, and age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study // *Am. J. Ophthalmol.* — 2007. — V. 143. — P. 344–346.
71. *Rodgers G.M., Kane W.H.* Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator // *J. Clin. Invest.* — 1986. — V. 77. — P. 1909–1916.
72. *Rosen R.* Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) // *J. Thromb. and Haemost.* — 1997. — V. 78. — № 1.— P. 523–527.
73. *Rosenblatt D.S.* Folate and homocysteine metabolism and gene polymorphisms in the etiology of Down syndrome // *Am. J. Clin. Nutrition.* — 1999. — V. 70. — № 4. — P. 429–430.
74. *Sakuta H., Suzuki T.* Alcohol consumption and plasma homocysteine // *Alcohol.* — 2005. — V. 372. — P. 73–77.
75. *Scazzioti A., Pons S., Raimondi R. et al.* Is C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) a risk factor for arterial thrombosis? // 16<sup>th</sup> Congress on thrombosis and haemostasis. — Porto, 2000.
76. *Selhub J.* Homocysteine metabolism // *Annu. Rev. Nutr.* — 1999. — V. 19. — P. 217–246.
77. *Seshadri S., Beiser A. et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 346 (7). — P. 476–483.
78. *Stamler J.S., Osborne J.A., Jaraki O. et al.* Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen // *J. Clin. Invest.* — 1993. — V. 91. — P. 308–318.
79. *Ueland P.M., Clarke R.* Homocysteine and cardiovascular risk: considering the evidence in the context of study design, folate fortification, and statistical power // *Clin. Chem.* — 2007. — V. 53. — P. 807–809.
80. *Undas A., Williams B., Butenas S. et al.* Homocysteine Inhibits Inactivation of Factor Va by Activated Protein C // *J. Biol. Chem.* — 2001. — V. 276. — Issue 6. — P. 4389–4397.
81. *Venn B.J., Green T.J. et al.* Increases in blood folate indices are similar in women of childbearing age supplemented with [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid // *J. Nutr.* — 2002. — V. 132. — P. 3353–3355.
82. *Verhoef P., Pasman W.J. et al.* Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — V. 76. — P. 1244–1248.
83. *Walker M.C., Smith G.N., Pirkins S.L. et al.* Changes in homocysteine levels during normal pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — V. 180. — № 3. — Pt. 1. — P. 660–664.
84. *Wang J., Dudman N., Wilcken D.* Effects of homocysteine and related compounds on prostacyclin production by cultured human vascular endothelial cells // *Thromb. Haemost.* — 1993. — V. 70. — P. 1047–1052.
85. *Zeng X., Dai J. et al.* Homocysteine mediated expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human monocytes // *Circ. Res.* — 2003. — V. 93. — P. 311–320.
86. *Nohr E.A., Olsen J., Bech B.H. et al.* Periconceptual intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate // *Int. J. Epidemiol.* — 2014. — V. 43 (1). — P. 174–184.

### 5.1. Понятие и история вопроса

На сегодняшний день под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные — наличие антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артериальными и венозными тромбозами (ВТ), синдромом потери плода (СПП), иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами.

Исследования в области АФС зародились еще в начале XX в. В 1906 г. Wasserman и соавт. разработали метод серологической диагностики сифилиса, основанный на фиксировании комплемента при взаимодействии аутоантител из сыворотки больных сифилисом и «сифилитического антигена», выделяемого из органов животных. В 1941 г. Pangborn доказал, что химической основой этой реакции является кардиолипид, содержащийся в спиртовом экстракте бычьего сердца и используемый в качестве антигена в реакции Вассермана. Положительные результаты этого теста были обнаружены и у пациентов с аутоиммунными, воспалительными и гематологическими заболеваниями, но без признаков сифилитической инфекции (ложноположительная реакция Вассермана).

В 1965 г. Alarcon-Segovia и Osmundson описали необычную клиническую симптоматику, связанную с периферическими сосудистыми проявлениями системной красной волчанки (СКВ). Сюда входили венозные и артериальные тромбозы, сетчатое ливедо и ложноположительные серологические тесты на сифилис. Эти

клинические проявления и сформировали основу АФС, который был окончательно определен Hughes в 1983 г.

В 1970-х годах Feinstein и Rapaport ввели термин «волчаночный антикоагулянт» для обозначения этого неспецифического циркулирующего в плазме ингибитора коагуляции, не связанного с тенденцией к кровотечению и обнаруживаемого преимущественно у пациентов с СКВ. Впервые связь между тромбозом глубоких вен, привычным невынашиванием и волчаночным антикоагулянтом (ВА) была отмечена Soulier и Voffa в 1980 г. В конце 1970-х и начале 1980-х годов было опубликовано много статей с описанием пациентов с подобной клинической симптоматикой, но без клинических и серологических проявлений СКВ. Для обозначения этой новой формы патологии был предложен термин «первичный АФС». Впервые определение и диагностические критерии первичного АФС сформулировал R. Asherson в 1988 г. [Asherson R., 1989]. Поскольку проявления АФС связаны с поражением различных органов и систем и имеют общий патогенез, то в **2002 г. АФС был признан системной патологией** [Макацария А.Д., 2003; Vermylen et al., 2007].

Данные о частоте АФА в общей популяции весьма разноречивы. Во многом это связано с существующей долгое время путаницей в лабораторной диагностике и отсутствием критериев диагностики циркуляции АФА. Тем не менее большинство исследований показало, что циркуляция АФА наблюдается у 2–4% здоровых беременных женщин, равно как и у здоровых небеременных. При этом следует отметить, что у женщин АФА обнаруживаются в 2–5 раз чаще, чем у муж-

<sup>1</sup> По А.Д. Макацария, 2010 (гл. 2, с измен. и доп.). — *Примеч. ред.*

чин, хотя это может быть связано с тем, что один из главных признаков АФС — привычное невынашивание — критерий, характерный исключительно для женщин, который чаще всего и является причиной выявления АФА [Макацария А.Д., 2000].

## 5.2. Диагностические критерии АФС

В 1999 г. в Саппоро были предложены диагностические критерии АФС. Однако в дальнейшем появилось много работ, посвященных клиническим и лабораторным проявлениям синдрома, в связи с чем на XI Международном конгрессе по АФА (2005) сложившиеся в Саппоро критерии диагностики АФС были пересмотрены [Myakis S. et al., 2006] (табл. 5.1).

Причины пересмотра критериев были следующими. Хотя критерии Саппоро обладают высокой чувствительностью и специфичностью, они не учитывали высокую частоту АФА в пожилом возрасте и тромбоэмболий у госпитализированных больных. Связь возраста и наиболее распространенных факторов риска ССЗ с тромбозами вносит определенные погрешности в классификацию. Не имеется данных о роли возраста для диагностики АФС. Также необходимо учитывать ССЗ как фактор риска тромбозов. Наиболее часто тромбозы имеют место при сочетании нескольких факторов риска. Нецелесообразно использование строгих критериев исключения из классификации. Согласно рекомендациям Комиссии по АФА, необходимо учитывать дополнительные факторы риска тромбозов, в связи с чем все пациенты с АФА должны быть подразделены на подгруппы в зависимости от а) наличия и б) отсутствия других генетических или приобретенных факторов риска тромбозов.

Комиссия по АФА предлагает не диагностировать АФС, если клинические проявления и положительные лабораторные тесты выявляются раздельно в течение более 5 лет. Требуется как минимум 12 нед. между клиническими проявлениями АФС и положительными лабораторными тестами. Этот временной промежуток, действительно, обоснован и не зависит от того, какие проявления АФС (клинические или лабораторные) были выявлены раньше.

Постоянство положительных лабораторных тестов очень важно. По критериям Саппоро для постановки диагноза требуется как минимум 6 нед. между двумя положительными тестами. На самом деле нет данных, подтверждающих необходимость такого интервала времени. Есть мнение, что циркуляция временных (транзиторных) АФА — нередкое явление в клинической практике — может внести путаницу в клас-

сификацию, поэтому рабочая комиссия по АФА на основании мнения ведущих международных экспертов в этой области предлагает увеличить интервал до 12 нед. Это повышает вероятность того, что выявленные АФА обусловлены наличием АФС.

Комиссия по АФА выступает против использования термина «вторичный» АФС. Это связано с тем, что большинство пациентов с т.н. вторичным АФС страдают СКВ. Не ясно, являются ли АФС и СКВ двумя отдельными заболеваниями, присутствующими у одного и того же пациента, или СКВ служит фоном для развития АФС, или же АФС и СКВ представляют собой два элемента одного и того же процесса. Таким образом, взаимосвязь между СКВ, АФС и волчаночно-подобным синдромом требует дальнейших исследований. По мнению исследователей, более важным является диагностика сопутствующей СКВ (или другого заболевания), а не разделение АФС на первичный и вторичный.

И наконец, рабочая группа не рассматривала катастрофическую форму АФС (КАФС).

*Проявления АФС, не вошедшие в пересмотренные классификационные критерии, включают в себя заболевания клапанов сердца, сетчатое ливедо, тромбоцитопению, нефропатию, неврологические нарушения; антитела к кардиолипину/антикардиолипидные антитела (аКЛ) IgA,  $\beta_2$ -гликопротеину-1 ( $\beta_2$ -GPI) IgA, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, протромбину, комплексу фосфатидилсерин— протромбин.*

Некоторые из вышеперечисленных проявлений, несомненно, встречаются довольно часто у пациентов с АФС, однако не считаются специфичными для этого заболевания. Комитет полагает, что использование этих проявлений как независимых критериев диагностики АФС может снизить специфичность диагностики синдрома.

Другой чрезвычайно сложный вопрос касался:

- 1) случаев с циркуляцией АФА и клиническими проявлениями АФС, не относящимися к диагностическим критериям синдрома;
- 2) редких случаев, когда имеются клинические критерии АФС, однако лабораторные тесты положительны только для АФА, не относящихся к диагностическим критериям АФС.

Некоторые члены комиссии предложили для данной категории пациентов использовать термин «вероятный» АФС, однако концепция не была одобрена большинством специалистов. Рекомендуется помнить об этих наблюдениях, но классифицировать таких пациентов отдельно от больных с диагнозом АФС, установленным на основании пересмотренных

Таблица 5.1

## Пересмотренные диагностические критерии АФС

(диагноз антифосфолипидного синдрома устанавливается при наличии как минимум одного клинического и одного лабораторного критерия) (Michael Paidas)<sup>1</sup>

Клинические критерии <sup>2</sup>	
1. Сосудистый тромбоз <sup>2</sup>	Артериальный тромбоз, включая цереброваскулярные нарушения, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, амавроз. Венозные тромбоземболические нарушения, включая тромбоз глубоких вен, легочную эмболию или тромбозы мелких сосудов <sup>3,4</sup> . Тромбоз должен быть подтвержден объективными исследованиями. Для гистологического подтверждения тромбоза не должно быть выраженных воспалительных изменений в стенке сосуда: а) одна и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода (по данным УЗИ или патологоанатомического исследования) в сроках 10 нед. беременности и более; б) одни и более преждевременные роды до 34 нед. беременности, протекающей с тяжелым гестозом или тяжелой фетоплацентарной недостаточностью <sup>5</sup> , с рождением морфологически нормального плода;
2. Патология беременности	в) три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности в сроках до 10 нед. с исключением анатомических и гормональных причин, а также хромосомных аномалий со стороны отца и матери; г) угрожающее состояние плода ( <i>non-reassuring fetal testing</i> ), указывающее на гипоксемию плода (т.е. аномальный кровоток при доплеровском исследовании); д) маловодие (индекс амниотической жидкости < 5 см); е) ВУЗРП менее 10 перцентилей; ж) преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
Лабораторные критерии <sup>6</sup>	
Волчаночный антикоагулянт Антикардиолипидные антитела (АКА) Антитела к $\beta_2$ -гликопротеину	Обнаруживается в плазме в 2 и более случаях с 12-недельным промежутком и более 5 лет. ВА определяется в соответствии с рекомендациями субкомитета по ВА Международного общества по тромбозу и гемостазу фосфолипид-зависимых антител. Наличие изотипов IgG и/или IgM в средних или высоких титрах (т.е. более 40 GPL <sup>7</sup> или MPL, либо более 99-й перцентили) в сыворотке или плазме в 2 и более случаях, с интервалом не менее 12 нед. Определение АКА должно осуществляться с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Наличие антител к $\beta_2$ -гликопротеину изотипов IgG и/или IgM (в титрах, превышающих 99-й перцентиль) в сыворотке или плазме в 2 и более случаях, с интервалом не менее 12 нед. Определение антител должно осуществляться с помощью твердофазного иммуноферментного анализа ELISA

## Примечание.

<sup>1</sup> Диагноз АФС можно снять, если положительные лабораторные тесты и клинические проявления наблюдаются раздельно в течение менее 12 недель или более 5 лет.<sup>2</sup> Сочетание наследственных или приобретенных факторов риска тромбоза — не повод для исключения пациентов из исследований по АФС. Тем не менее такие пациенты должны быть разделены на две подгруппы в зависимости от: а) наличия и б) отсутствия дополнительных факторов риска тромбоза. К факторам риска тромбозов относятся: возраст (старше 55 лет для мужчин и старше 65 лет для женщин), наличие любых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензия, сахарный диабет, повышение уровня липопротеинов низкой плотности, снижение липопротеинов высокой плотности, курение, отягощенный семейный анамнез в отношении ССЗ, индекс массы тела  $\geq 30 \text{ кг} \times \text{м}^{-2}$ , микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), генетическая тромбофилия, прием оральных контрацептивов, нефротический синдром, злокачественные заболевания, длительная иммобилизация, хирургические вмешательства.<sup>3</sup> Тромботический эпизод в анамнезе может считаться клиническим критерием, при условии, что тромбоз подтвержден соответствующими диагностическими методами и при отсутствии других причин тромбоза.<sup>4</sup> Поверхностные венозные тромбозы не включены в клинические критерии.<sup>5</sup> Общепринятые признаки плацентарной недостаточности включают следующее: 1) ареактивный нестрессовый тест при кардиомониторировании плода, свидетельствующий о гипоксии плода; 2) нарушения кровотока, выявляемые при доплерографии, — отсутствие конечного диастолического кровотока в пупочной артерии — также свидетельствует о гипоксии плода; 3) маловодие, т.е. индекс амниотической жидкости < 5 см; 4) масса плода при рождении, составляющая менее 10-й перцентили для данного гестационного возраста.<sup>6</sup> Исследователи настоятельно рекомендуют классифицировать пациентов с АФС согласно следующим категориям: I — наличие более одного лабораторного критерия (любая комбинация), IIa — наличие только ВА, IIb — наличие только АКА, III — наличие только антител к  $\beta_2$ -гликопротеину.<sup>7</sup> Один MPL эквивалентен 1 мг IgG. Общепринято результаты анализа оценивать как «высокопозитивные» (более 60 MPL ЕД/мл или более 80 GPL), «среднепозитивные» (менее 20 GPL или MPL ЕД/мл). Результаты менее 10 GPL или MPL ЕД/мл рассматриваются как отрицательные.

классификационных критериев. Вероятно, такой подход позволит внести ясность в некоторые нерешенные проблемы относительно сомнительных и достоверных случаев АФС (специфичность, взаимосвязь АФА с клиническими проявлениями, различия в исходах и результатах терапии АФС).

### 5.3. Классификации АФС

Большинство исследователей все же выделяют первичный и вторичный АФС. О *первичном* АФС говорят при наличии его клинических признаков

и отсутствии симптомов различных заболеваний соединительной ткани, включая СКВ, ревматоидный артрит, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру. АФС на фоне патологий соединительной ткани, различных аутоиммунных заболеваний, злокачественных опухолей, инфекционно- и лекарственно-обусловленный считается *вторичным* АФС.

Классификация АФС представлена в табл. 5.2.

В исследованиях обнаружены различия в клинических и лабораторных проявлениях первичного и вторичного АФС. При АФС на фоне СКВ чаще отмечаются поражения клапанов сердца (в 63% случаев

Таблица 5.2

Классификация антифосфолипидного синдрома

АФС	Заболевания, на фоне которых развивается АФС
1. Первичный АФС	—
2. Вторичный АФС	
2.1. На фоне аутоиммунных заболеваний:	
◆ Системных	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная склеродермия Васкулиты: ◆ узелковый полиартериит ◆ гигантско-клеточный артериит/ревматическая полимиалгия ◆ артериит Такаэсу ◆ болезнь Бехчета
◆ Органоспецифичных	Недифференцируемые заболевания соединительной ткани Сахарный диабет Болезнь Крона
2.2. На фоне злокачественных опухолей:	
◆ Солидных	Тимома Карцинома (легких, почек, яичников, шейки матки, предстательной железы)
◆ Гематологических	Лимфома Лейкемия Макроглобулинемия Вальденстрема Миелопролиферативные заболевания
2.3. Лекарственно-индуцированный АФС	Фенотиазины, прокаинамид, хлоротиазид, этосуксимид, оральные контрацептивы, α-интерферон, фенитоин, хинин, хинидин, гидралазин
2.4. Инфекционно-опосредованный АФС	Сифилис, ВИЧ, малярия
2.5. На фоне других состояний	Конечная стадия почечной недостаточности
3. Другие варианты АФС	
3.1. Серонегативный АФС	
3.2. Катастрофический АФС	
3.3. Другие микроангиопатические синдромы	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Гемолитико-уремический синдром HELLP-синдром
3.4. ДВС-синдром	
3.5. Синдром ВА-опосредованной гипотромбинемии	

Таблица 5.3

Клинические критерии СКВ (согласно Американской коллегии ревматологов), общие с первичным АФС, и патогенетические механизмы их развития при первичном АФС

Клинические критерии СКВ	Патогенетические механизмы их развития при первичном АФС
Серозиты: ♦ плеврит ♦ перикардит	Эмболия легочной артерии Левожелудочковая сердечная недостаточность Инфаркт миокарда, уремия
Нефропатия	Реноваскулярные нарушения (тромбоз почечной артерии или вены, почечная тромботическая микроангиопатия)
Неврологические расстройства: ♦ припадки ♦ психозы	Тромбоз мозговых сосудов Церебральная тромботическая микроангиопатия
Гематологические нарушения: ♦ тромбоцитопения ♦ гемолитическая анемия	Тромбозы, непосредственное действие АФА АФА-опосредованная
Иммунные нарушения: ♦ ложноположительные стандартные тесты на сифилис ♦ антитела к ДНК	Связаны с циркулирующими АФА Связаны с циркулирующими АФА

Примечание: АФА — антифосфолипидные антитела; СКВ — системная красная волчанка.

по сравнению с 37% у пациентов с первичным АФС), аутоиммунная гемолитическая анемия (21 и 7% соответственно), нейтропения (11 и 0%), антинуклеарные антитела (81 и 41%), низкий уровень С4-компонента комплемента. Кроме того, отношение женского и мужского полов составило 7:1 при вторичном АФС по сравнению с 4,2:1 при первичном АФС (9:1 и 2:1, по данным R.A. Asherson и соавт., 1989).

В то же время имеется много общих клинических проявлений для первичного АФС и АФС на фоне СКВ. Так, из 11 клинических критериев СКВ, предложенных Американской коллегией ревматологов, 6 могут встречаться и при первичном АФС, однако имеют различные патогенетические механизмы развития (табл. 5.3).

В связи с определенными трудностями были сформулированы критерии для дифференциальной диагностики первичного АФС и АФС на фоне СКВ (по М.А. Khamashta, 2006):

- ♦ Сыпь на щеках.
- ♦ Дискоидная сыпь.
- ♦ Язвы полости рта и ротоглотки, за исключением изъязвления и перфорации носовой перегородки.
- ♦ Выраженный артрит.
- ♦ Плеврит при отсутствии признаков эмболии легочной артерии или левожелудочковой сердечной недостаточности.

- ♦ Перикардит при отсутствии признаков инфаркта миокарда или уремии.
- ♦ Персистирующая протеинурия более 0,5 г/сут в результате гистологически подтвержденного иммунокомплексного гломерулонефрита.
- ♦ Лимфопения менее 1000/мкл.
- ♦ Антитела к нативной ДНК, выявленные методом радиоиммунного анализа или *Crithidia*-флюоресценцией.
- ♦ Титр антиядерных антител более 1:320.
- ♦ Лечение лекарственными препаратами, часто способствующими образованию АФА.

Примечание. Наличие любого из перечисленных критериев исключает диагноз первичного АФС.

Для исключения СКВ необходимо наблюдение в течение 5 лет и более после манифестации первых клинических проявлений.

**Сомнительная форма АФС.** В некоторых случаях пациенты с типичными проявлениями АФС могут быть серонегативны на наличие аКЛ, ВА или обоих тестов, даже несмотря на то, что имеют место тромботические осложнения. Иначе говоря, диагноз АФС в этих случаях сомнителен.

На Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу в июле 2003 г. J. Anagnostou подчеркнул, что АФА, обнаруживаемые при АФС, — это антитела, направленные против фосфолипид-связанных протеинов, среди



которых  $\beta_2$ -GPI и протромбин считаются самыми главными антигенами. ВА и АКА часто обнаруживаются при инфекционном процессе и приеме некоторых лекарственных препаратов, однако эти антитела переходящие и не ассоциируются с тромбозами. Методы, распознающие патогенные АФА и «безвредные», постоянно совершенствуются. Именно наличие ВА относится к серьезному фактору риска развития тромбозов, в то время как определение АКА не является столь диагностически значимым тестом. J. Arnout подчеркивает, что будущие исследования должны быть направлены на определение антител непосредственно к  $\beta_2$ -GPI и протромбину [Arnout J., 2001; 2003].

K.J. Dier, D. Lopez (Oklahoma Medical Foundation Research, США) провели обследование 100 пациентов с АФС. Они определяли содержание IgG-аКЛ, антител к фосфатидилсерину и антител к  $\beta_2$ -GPI. Результаты показали, что измерение IgG-антител к фосфатидилсерину и  $\beta_2$ -GPI более информативно для серологической диагностики АФС, чем общераспространенный тест на определение АКА. J. Windyga, K. Wykowska (Институт гематологии и трансфузиологии, Польша) изучали преобладание ВА и АКА (IgG, IgM) у пациентов с ВТ в анамнезе. Целью работы было оценить, что же является главным фактором риска развития ВТ. Из исследования были исключены пациенты с генетическими формами тромбофилий. Результаты продемонстрировали огромную диагностическую значимость определения ВА в качестве фактора риска развития ВТ, в то время как повышенный уровень АКА не ассоциировался с тромботическими осложнениями [Amengual et al., 1996; Amiral et al., 1994; Aoki et al., 1995].

Многие пациенты при отрицательных тестах на ВА и АКА будут иметь антитела к подгруппе фосфолипидов (антифосфатидилсерин, антифосфатидилхолин, антифосфатидинозитол, антифосфатидилглицерол, антифосфатидилэтаноламин, антитела к фосфатидиловой кислоте), которые также определяются иммуноферментным анализом.

Определение всего профиля АФА значительно увеличивает чувствительность и специфичность диагностики АФС по сравнению с определением только аКЛ.

В конце 1990-х годов было выяснено, что АФА не распознают анионные фосфолипиды, как считалось ранее, но направлены к протеинам плазмы, которые располагаются на анионных поверхностях фосфолипидов. К таким наиболее важным антигенным мишеням АФА относятся  $\beta_2$ -GPI и протромбин. Антитела, направленные к  $\beta_2$ -GPI и протромбину, — это самые главные антитела в диагностике АФС. Кроме  $\beta_2$ -GPI и протромбина, в группу этих протеинов входят так-

же протеины С и S (PC и PS), высоко- и низкомолекулярные кининогены, фактор XI, аннексин V и др.

С открытием дополнительных антигенных мишеней, улучшением понимания природы АФА были созданы новые иммунологические методы диагностики АФС и сформировано представление о его сомнительной форме.

Термин «сомнительная» форма АФС относится к пациентам с отрицательными значениями стандартных методов диагностики АФС, но с наличием антител к другим фосфолипидам или кофакторам АФА ( $\beta_2$ -GPI, протромбину, аннексину V, PC и др.). Эти антитела могут быть связаны с клиническими проявлениями АФС, а также непосредственно провоцировать протромботический статус (табл. 5.4).

Таблица 5.4

**Клинические/лабораторные признаки заболевания, при которых АФС «сомнителен», встречаемые у немногих пациентов**

Признаки	
клинические	лабораторные
1. Венозные и артериальные тромбозы или повторные потери плода	Низко «+» АКА (менее 20 GPL-единиц) и «-» ВА-тест
2. «Минорные» признаки заболевания, такие как поражение клапанов сердца, поперечная миелопатия, тромбоцитопения	«+» АКА-тест и другие изотипы или «+» ВА
3. Другие признаки, описанные в п. 1 и 2 выше	«-» АКА- и ВА-тесты, но «+» $\beta_2$ -GPI или «+» АФА, ELISA-тест
4. Клинически признаки, описанные в п. 1 и 2 выше	«-» АКА- и ВА-, но «+» антипротромбин-, или антипротеин С-, или антианнексин-тесты

*Примечание:* «-» — тест отрицателен; «+» — тест положителен; АКА — антикардиолипидные антитела; АФА — антифосфолипидные антитела; ВА — волчаночный антикоагулянт; ELISA — иммуноферментный анализ;  $\beta_2$ -GPI —  $\beta_2$ -гликопротеин-1; GPL — международная единица концентрации АКА (GPL — IgG phospholipid units).

Рассматривая «сомнительную», или серонегативную, форму АФС, надо иметь в виду, что традиционные способы диагностики ВА и стандартные иммуноферментные методы выявления аКЛ были основаны на неточном или неполном понимании специфичности антител, обнаруживаемых в этих исследованиях. Понимание этих особенностей и открытие

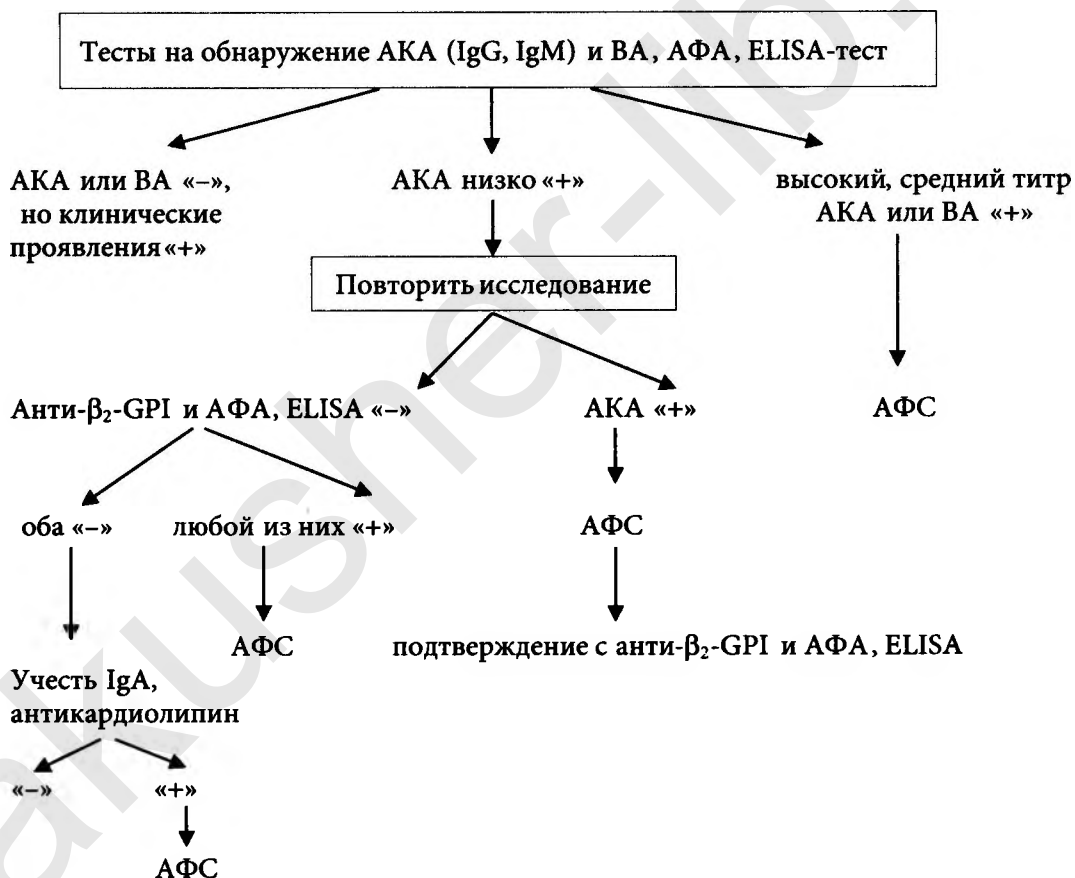


дополнительных аутоантител, потенциально связанных с тромбозом и/или СПП, обеспечивают основу для обнаружения недостатков стандартных АФА-тестов и подчеркивают серологическую значимость АФА-негативного АФС. Этот процесс эволюционный. Чем больше появляется новых данных, тем шире становятся серологические критерии АФС, дополняя и в то же время отодвигая на второй план традиционные методы диагностики АФА.

Сама концепция АФА-негативного АФС была введена для лучшего понимания антител, связанных с клиническими проявлениями синдрома, и более точной оценки недостатков стандартных антикардиолипидных- и ВА-методов.

Учитывая рассмотренное ранее, возможен следующий подход к «сомнительным» пациентам. Необходимо помнить следующее.

1. Наличие АКА и ВА не считается абсолютным условием, у 20–30% пациентов они могут совсем отсутствовать. Тем не менее оба эти теста выполняются во всех случаях подозрения на АФС.
2. Пациенты, у которых не выявляются АКА IgG, обследуются на наличие IgM и IgA изотипов АКА.
3. У части пациентов с отсутствием АКА иногда обнаруживаются антитела к другим фосфолипидам (например, к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте и др.).



Условные обозначения:  
 «-» — тест отрицателен  
 «+» — тест положителен  
 АКА — антикардиолипидные антитела  
 Анти-β<sub>2</sub>-GPI — антитела к бета-2-гликопротеину-1

АФА — антифосфолипидные антитела  
 АФС — антифосфолипидный синдром  
 ВА — волчаночный антикоагулянт  
 ELISA — иммуноферментный анализ  
 IgA, -G, -M — иммуноглобулины А, -G, -M

Схема 5.1. Алгоритм последовательности тестов у больных с клиническими проявлениями АФС

4. У пациентов с АФС встречаются ложноположительные серологические тесты на сифилис или положительные тесты на наличие антитоксодриальных антител, даже при отсутствии АКА и ВА.
5. Во время тромбоза иногда наблюдаются временное снижение уровня АКА и отсутствие ВА, обусловленное их «потреблением» в месте окклюзии. Этот факт необходимо учитывать при определении уровня АФА. Исследование, проведенное вовремя или сразу после тромбоза, может дать ложноотрицательный результат.
6. При отрицательных АКА-, ВА-тестах, при отсутствии антител к фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, фосфатидилэтаноламину, пациенты обследуются на наличие антител к кофакторам —  $\beta_2$ -GPI, протромбину, аннексину V, PC и др. (IgG, IgM).

В сомнительных случаях E. Nigel, Harris и соавт. предлагают следующий алгоритм исследований (схема 5.1).

#### 5.4. Клинические проявления АФС

Антифосфолипидный синдром относится к системному заболеванию и может проявляться одним или одновременно несколькими клиническими признаками со стороны различных систем органов, вплоть до развития т.н. КАФС, характеризующейся острой мультиорганной недостаточностью, напоминающей таковую при ДВС-синдроме с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), поражением ЦНС (инсульт, ступор, дезориентация), инфарктами миокарда и гастроинтестинальных органов, надпочечниковой недостаточностью и пр. Таким образом, врачи любой специальности могут сталкиваться с проявлениями АФС. Учитывая, что АФС занимает 1-е место среди причин тромбозов, эпизоды тромбозов на фоне терапии оральными контрацептивами (ОК), в послеоперационном периоде, при иммобилизации и других предрасполагающих факторах, а также рецидивирующие тромбозы и тромбоземболии или множественность мест поражения должны насторожить врача в отношении возможного наличия АФС. К не менее ярким проявлениям АФС относятся и неудачи, связанные с терапией непрямыми антикоагулянтами после тромбоза, обнаруживающие себя как ретромбозы.

Основные клинические признаки АФС со стороны различных систем, органов перечислены в табл. 5.5.

##### 5.4.1. Неврологические проявления АФС

Большинство неврологических осложнений АФС (табл. 5.6) представлены ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками, обусловленными тромбозом или тромбоземболией без проявлений васкулита. Выраженность нарушений ЦНС, включая кому, припадки grand mal, психозы, аффективные и когнитивные расстройства, а также фокальные симптомы, зависит от области и объема поражения мозга [Калашникова Л.А., 1997].

АФА-ассоциированные цереброваскулярные проявления отражают общее гиперкоагуляционное состояние, вызванное действием АФА. Патогенез большинства неврологических проявлений АФС — это тромботическая окклюзия церебральных сосудов без развития васкулита [Калашникова Л.А., 1997].

**Церебральная ишемия.** Большинство исследований по типу случай–контроль, проведенных среди пожилых людей, обнаружило прямую взаимосвязь циркуляции АФА с развитием ишемического инсульта. Было обнаружено повышение титра АФА в крови пациентов через 7 дней и даже через 6 ч после тромбоза, хотя этого времени недостаточно для нарастания титра антител.

Средний возраст АФА-ассоциированной церебральной ишемии на несколько десятков лет меньше возраста типичной церебральной ишемической атаки в популяции. Кроме того, такие больные зачастую имеют и другие факторы риска развития цереброваскулярных нарушений. У пациентов с АФС также чаще встречаются окклюзии коронарных артерий и периферических артерий. Эти клинические наблюдения вместе с последними данными об эндотелиально-клеточной активации АФА поддерживают гипотезу о том, что АФА совместно с другими факторами риска неблагоприятно действуют на эндотелий. Нет данных о том, влияет ли тяжесть тромбоземболических осложнений на титр аКЛ.

Однако известно первое завершённое проспективное исследование, касающееся роли АФА в развитии повторных ишемических инсультов (APASS). Это контролируемое слепое исследование начали в 1993 г. оно оценивало риск рецидива инсультов и других тромбоземболических осложнений в течение 2 лет у пациентов, перенесших ишемический инсульт и получавших в качестве терапии либо аспирин (325 мг/сут), либо варфарин (МНО = 1,4–2,8). Предпочтительное значение МНО = 2,2. Исключающими из исследования критериями были состояния, требующие лечение варфарином (фибрилляция

Таблица 5.5

## Основные клинические проявления АФС

Проявления	Клинические признаки	
ЦНС	Хорея Мигрень Психоз Эпилепсия Транзиторные ишемические атаки/инсульты Гипоперфузия Нейросенсорная потеря слуха	Поперечная миелопатия Когнитивные расстройства Псевдоопухоль мозга Тромбозы церебральных вен/артерий Тромбозы сосудов сетчатки Синдром, подобный рассеянному склерозу
Гастроинтестинальные	Печеночный некроз Некалькулезный холецистит	Синдром Бадда—Киари (тромбоз печеночных вен) Интестинальная ишемия
Сосудистые	Атеросклероз Болезни клапанов сердца Острый инфаркт миокарда Неудачные результаты ангиопластики	Диастолические нарушения Внутрисердечный тромбоз Кардиомиопатия Болезнь Бюргера (облитерирующий тромбангиит)
Кожные	Сетчатое ливедо ( <i>livedo reticularis</i> ) Кожные изъязвления Подногтевые геморрагии Поверхностные тромбофлебиты	Дистальная кожная ишемия (акроцианоз) Гангренopodobные повреждения кожи Некроз кожи
Костные	Аваскулярный остеонекроз	Некроз костного мозга
Почечные	Гломерулярный тромбоз Стеноз почечной артерии	Почечная недостаточность Тромбоз почечной вены/артерии
Легочные	Легочный эмболизм Легочная гипертензия	ОРДС
Эндокринные	Надпочечниковая недостаточность	Гипопитуитаризм
Гематологические	Тромбоцитопения Аутоиммунная гемолитическая анемия	Лейкопения
Акушерские	Привычное невынашивание Гестозы ВУЗРП HELLP-синдром	Неудачные попытки ЭКО и искусственного осеменения Послеродовый плевропульмональный синдром
КАФС	Мультиорганный недостаточность	

Примечание: ВУЗРП — внутриутробная задержка развития плода; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; КАФС — катастрофический антифосфолипидный синдром; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение; HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения.

Таблица 5.6

## Неврологические проявления АФС

Проявления	Клинические признаки
Цереброваскулярная ишемия	ТИА, инсульт, тромбоз венозных синусов
Деменция	Острая ишемическая энцефалопатия
С/без синдрома Снеддона, психоз, когнитивные нарушения, транзиторная амнезия, мигрень и мигреноподобные приступы, эпилепсия, двигательные нарушения, хорея, церебральная атаксия, спинномозговые синдромы, поперечная миелопатия, синдромы Гийена—Барре и передней позвоночной артерии, люпоидный склероз, ортостатическая гипотензия	—

Примечание: ТИА — транзиторная ишемическая атака.

предсердий), противопоказания к назначению варфарина и высокая степень стеноза каротидного синуса. Так, терапию аспирином прошли 890 пациентов и 882 — варфарином. В группе больных, получавших варфарин, у 35,9% (64/882) пациентов с циркуляцией АКА и ВА (ВА<sup>+</sup>/АКА<sup>+</sup>) произошел рецидив инсульта по сравнению с 21,1% (128/882) наблюдаемых с ВА<sup>+</sup>/АКА<sup>-</sup>, 26,6% (169/882) человек с ВА<sup>-</sup>/АКА<sup>+</sup> и 26,1% (521/882) — с ВА<sup>-</sup>/АКА<sup>-</sup>. В группе, получавшей аспирин, 26,8% (56/890) пациентов с АКА<sup>+</sup>/ВА<sup>+</sup> имели рецидив инсульта по сравнению с 18,2% (110/890) больных с ВА<sup>+</sup>/АКА<sup>-</sup>, 23,3% (193/890) наблюдаемых с ВА<sup>-</sup>/АКА<sup>+</sup> и 21,7% (531/890) — с АКА<sup>-</sup>/ВА<sup>-</sup>. Однако данные различия не были статистически значимыми. Также не обнаружено достоверных изменений в частоте геморрагических осложнений между группами.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об одинаковой эффективности терапии аспирином и варфарином (при МНО = 2,2) у пациентов с АФА, перенесших ишемический инсульт, при отсутствии фибрилляции предсердий или высокой степени стеноза каротидного синуса. Выбор значения МНО для данного исследования основывался на рекомендациях по профилактике рецидивов инсультов для пациентов без циркуляции АФА. В исследовании не использовались более высокие дозы варфарина с большим значением МНО, хотя, возможно, они были бы более эффективны для профилактики рецидивов АФА-ассоциированных инсультов. В то же время нельзя забывать и том, что такие дозы варфарина повышают риск геморрагических осложнений [Schulman S. et al., 1998].

**Деменция и другие когнитивные нарушения.** Когнитивные нарушения при АФС могут варьировать от легких расстройств до сосудистой деменции. Хотя специфическая роль АФА остается неясной, тем не менее очевидно, что большинство когнитивных нарушений при АФС — результат тромбоза.

Отмечена связь между циркуляцией АФА и возникновением повторных инсультов у пациентов с сетчатым ливедо (синдром Снеддона). Частота АФА у пациентов с синдромом Снеддона колеблется от 0 до 85%. Синдром часто сопровождается деменцией, в основном вследствие множественных инфарктов. Все больные синдромом Снеддона имеют неврологические дефекты. Zelger описывает три степени неврологических нарушений: 1) продромальные симптомы — головокружение или головные боли, возникающие за несколько лет до развития очаговой симптоматики; 2) повторные эпизоды развития очаговой симптоматики вследствие рецидивирующей церебральной

ишемии, повторяющиеся в течение нескольких лет; 3) прогрессирующие когнитивные нарушения, приводящие к тяжелой деменции.

В литературе также описана АФА-ассоциированная деменция при отсутствии других проявлений синдрома Снеддона. У таких больных деменция, вероятно, обусловлена множественными церебральными инфарктами.

Нарушения настроения и психозы являются, по-видимому, наименее изученными проявлениями АФС. Это во многом связано с недостатком исследований в данной области. Кроме того, диагностику психиатрических нарушений, обусловленных АФС, затрудняет огромное количество других этиологических факторов данных заболеваний. Психозы и нарушения настроения могут встречаться изолированно, хотя в большинстве случаев они сочетаются с когнитивными расстройствами.

**Потенциальные механизмы развития неврологических нарушений при циркуляции АФА.** При обсуждении возможных механизмов развития тромботических и неврологических осложнений, ассоциированных с АФА, необходимо выделить несколько пунктов.

Во-первых, нет прямых и окончательных доказательств того, что АФА выступают как непосредственные медиаторы развития тромботических и неврологических осложнений. Они могут быть результатом и маркером более значительных первичных нарушений.

Во-вторых, хотя акушерские и тромботические нарушения часто ассоциируются с АФС, им свойственны различные и независимые механизмы развития. Высокая частота «тромботических» неврологических осложнений подразумевает уязвимость ЦНС или, что более специфично, селективную уязвимость сосудов головного мозга к действию АФА.

В-третьих, тромбозы у пациентов с АФС подразделяются на венозные и артериальные (обычно инсульт). Пациенты с ВТ склонны к рецидиву тромбозов глубоких вен (ТГВ), в то время как пациенты с инсультом имеют тенденцию к рецидиву инсульта. Это отражает гетерогенность тромбогенных механизмов.

Хотя тромбозы лежат в основе многих неврологических осложнений АФС, другие неврологические проявления, такие как мигрень, хорей, амавроз и поперечная миелопатия, трудно связать с гиперкоагуляционным статусом. Скорее всего, они связаны с прямым взаимодействием АФА с фосфолипидами тканей мозга и в меньшей мере являются следствием тромботических процессов в сосудах мозга. Например, у АФА-позитивных пациентов с хореей редко

наблюдается инфаркт мозга. Во время эпизодов хореи при сканировании методом F-фтордезоксиглюкозопозитронной эмиссии обнаруживается увеличение метаболизма в контралатеральных отделах головного мозга. Это аргументирует против того, что микроваскулярные окклюзии относятся к причине развития хореи. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что амароз у пациентов с заболеваниями соединительной ткани может иметь вазоспастический характер. Следовательно, не исключены и другие механизмы развития неврологических проявлений АФС, кроме гиперкоагуляции и церебрального тромбоза.

#### 5.4.2. Сердечно-сосудистые проявления АФС

Сердечно-сосудистые проявления АФС довольно разнообразны и включают в себя поражения клапанов, коронарных артерий, кардиомиопатию, интракардиальные тромбозы (табл. 5.7).

Таблица 5.7

Сердечно-сосудистые проявления АФС

Проявления	Клинические признаки
Поражение клапанов	Vegetации Псевдоинфекционный эндокардит Утолщение и нарушение функции клапанов
Поражение коронарных артерий	Острый инфаркт миокарда Нестабильная стенокардия Осложнения после аортокоронарного шунтирования и ангиопластики Кардиомиопатия
Интракардиальный тромбоз Тромбоземболия в сосуды головного мозга как следствие поражения ССС Другие кардиальные проявления	—

**Заболевания клапанов сердца.** Применение доплеровской эхокардиографии позволило выявить высокую частоту патологии сердечных клапанов у пациентов, страдающих СКВ с циркуляцией АФА, по сравнению с больными СКВ без циркуляции АФА. Почти у 89% больных с СКВ и заболеваниями клапанов сердца были обнаружены АФА по сравнению с 44% больных без поражений клапанов. В других исследованиях заболевания клапанов у больных СКВ и АФА без клинических проявлений АФС наблюдались в 48% случаев.

Эхокардиографические исследования обнаружили патологию сердечных клапанов почти у 1/3 больных первичным АФС. Частота поражений клапанов при АФС, по данным литературы, колеблется в пределах 10–60% и в среднем составляет 32–38%. В другом исследовании у 82% больных с первичным АФС отмечено вовлечение клапанов сердца по данным чреспищеводной эхокардиографии. Основными изменениями были утолщение клапанов, вегетации и клапанная регургитация.

Патология клапанов представлена в основном поверхностными или внутриклапанными отложениями фибрина с его последующей организацией: сосудистой пролиферацией, инфильтрацией фибробластами, фиброзом или кальцификацией, при этом воспаление часто отсутствует.

Морфологически поражение клапанов проявляется вегетациями и утолщением клапанов. Они могут сочетаться и приводить к дисфункции клапанов. Чаще поражается митральный клапан. Учитывая высокую частоту поражений клапанов при АФС, мы рекомендуем доплеровское эхокардиографическое исследование сделать рутинным у пациентов с АФС.

**Вегетации.** Ассоциация между вегетациями клапанов при СКВ (эндокардитом Либмана—Сакса) и АФА была впервые описана в 1985 г. у молодой женщины с СКВ и ВА. Последующие работы подтвердили, что у пациентов с СКВ и циркуляцией АФА значительно чаще встречаются вегетации на клапанах, особенно митральном, по сравнению с больными СКВ без циркуляции АФА.

Вегетации были выявлены почти в 10% случаев всех форм АФС. Исследователи полагают, что поражение сердечных клапанов у пациентов с первичным АФС появляется или персистирует независимо от антикоагулянтной или антиагрегантной терапии.

**Псевдоинфекционный эндокардит.** При исследовании 91 пациента с инфекционным эндокардитом высокие титры АФА были обнаружены в 14% случаев. Оказалось, что они связаны с активацией эндотелиальных клеток, образованием тромбина и нарушением фибринолиза и являются фактором высокого риска эмболических осложнений у таких больных.

У больных с СКВ часто наблюдается следующая комбинация серологических и клинических проявлений: 1) лихорадка; 2) шумы в сердце и наличие вегетаций на клапанах по данным эхокардиографии; 3) точечные геморрагии; 4) серологические признаки активности СКВ (высокий титр антител к ДНК, низкий уровень комплемента в сыворотке); 5) отрицательный результат посева крови. Все эти проявления объясня-

ются активацией СКВ и осложнениями, связанными с АФС. Интересен тот факт, что подобные наблюдения отмечены и у пациентов с первичным АФС.

В ряде случаев возникает необходимость в дифференциальном диагнозе с вальвулитом в результате ревматической лихорадки и инфекционного эндокардита (табл. 5.8).

**Утолщение и дисфункция сердечных клапанов.** Утолщение клапанов — наиболее частое поражение, выявляемое при эхокардиографическом исследовании у пациентов с первичным и вторичным АФС. Чаще всего поражается митральный клапан, затем аортальный. Отмечена прямая корреляция между уровнем АКА более 40 GPL и утолщением митрального клапана более 3 мм у пациентов с первичным АФС.

Хотя большинство случаев поражений клапанов протекают бессимптомно, утолщение клапанов может приводить к гемодинамическим нарушениям и впоследствии к развитию сердечной недостаточности. Митральная регургитация (наиболее частая причина гемодинамических нарушений) наблюдается у 22% и 26% больных с первичным АФС и СКВ соответственно, аортальная регургитация — у 6% и 10%. Вовлечение в процесс других клапанов не характерно, однако описан случай поражения трехстворчатого клапана у больного первичным АФС.

Существуют различия между АФА-ассоциированной аномалией сердечных клапанов и ревматоидным поражением клапанов сердца. При АФС утолщение чаще носит диффузный характер. Если имеет место локальное утолщение, то оно наблюдается чаще на средней части створок. Для ревматического процесса характерны утолщения верхушки створки и хорды, сращение или кальцификация.

**Заболевания коронарных артерий. Инфаркт миокарда.** По данным исследований, случаи инфаркта

миокарда в группе женщин в возрасте от 35 до 44 лет, страдающих СКВ, были в 50 раз чаще по сравнению с контрольной группой. Инфаркт миокарда при СКВ обычно связан с атеросклерозом, возникающим в результате длительного приема стероидов, гиперлипидемии, гипертензии и васкулита. К этим классическим механизмам следует добавить циркуляцию АФА как возможный фактор развития инфаркта миокарда.

В проспективном исследовании 4081 здоровых мужчин среднего возраста O. Vaarala (1998) обнаружил, что наличие высокого титра аКЛ является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда.

Выявлена корреляция между уровнем аКЛ и антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) [Amegual O. et al., 1997]. Наличие антител к ЛПНП считается маркером атеросклероза. Хотя АКА были ассоциированы с антителами к окисленным ЛПНП, кумулятивный эффект этих двух типов антител повышал риск инфаркта миокарда. Эти антитела, возможно, обладают различной специфичностью и участвуют в различных патогенетических механизмах. Образование антител к окисленным ЛПНП отражает повышенное окисление ЛПНП при атеросклерозе. У пациентов с СКВ АФА коррелируют с маркерами перекисного окисления липидов, указывая на то, что окислительный стресс является триггером для образования этих антител. Возможно, что часть эффектов АФА может быть опосредована через перекрестные реакции, направленные против окисленных ЛПНП.

Частота выявления аКЛ у больных с инфарктом миокарда составляет 5–15%.

При обследовании больных с рецидивом инфаркта миокарда обнаружено, что повышенный уровень АКА IgG и низкий уровень АКА IgM относятся

Таблица 5.8

Дифференциальный диагноз между АФА-обусловленным поражением клапанов, ревматической лихорадкой и инфекционным эндокардитом

Проявления	АФА-обусловленные поражения клапанов сердца	Ревматическая лихорадка	Инфекционный эндокардит
Лихорадка	+/-	+/-	+
Лейкоцитоз	-	-	+
С-реактивный белок	-	-	+
Культура крови/серология	-	-	+
АФА	+	-	-
Поражение клапанов сердца (данные эхокардиографии)	Обычно диффузное утолщение клапана	Утолщение верхушки створки и хорды, сращение	Вегетация, абсцесс или отхождение протеза

Примечание: «+» — тест отрицателен; «-» — тест положителен; АФА — антифосфолипидные антитела.



к независимому фактору риска рецидива заболеваний коронарных артерий. Более того, пациенты, у которых имеется повышенный уровень АКА IgG и низкий уровень АКА IgM, подвержены наиболее высокому риску развития рецидива инфаркта миокарда.

Таким образом, обязательный скрининг на АФА у пациентов с инфарктом миокарда должен быть выполнен в следующих случаях:

- 1) если пациент моложе 45 лет;
- 2) если в анамнезе имеются случаи венозного или артериального тромбоза или привычного невынашивания беременности;
- 3) у пациентов с отягощенным семейным анамнезом в отношении аутоиммунных заболеваний, особенно СКВ;
- 4) при наличии окклюзии вен трансплантата, наступившей ранее чем через год после операции или окклюзии, несмотря на терапию варфарином или аспирином;
- 5) при реокклюзии артерий после успешно проведенной ангиопластики или реокклюзии, несмотря на терапию варфарином или аспирином.

**Интракардиальный тромбоз.** Поверхность эндокарда может быть местом образования тромба у пациентов с АФС. Не исключено, что тромбы локализуются во всех четырех полостях сердца.

Интракардиальный тромб может имитировать миксому. Для дифференциальной диагностики следует иметь в виду, что миксома — это одиночное поражение, часто кальцифицирована и в большинстве случаев располагается около овального отверстия.

Золотым стандартом диагностики интракардиальных тромбов считается чреспищеводная эхокардиография.

Таким образом, клиническая картина АФС со стороны сердца довольно разнообразна и встречается примерно у 40% больных АФС, летальность при этом составляет 4–6%. Большинство клинических проявлений обусловлено тромбозом сердечных клапанов или коронарных артерий и может имитировать другие нарушения, такие как инфекционный эндокардит или ревматическую лихорадку. Коагулопатия, обусловленная АФС, требует тщательно подобранной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, в связи с чем обследование на наличие АФА у пациентов с ССЗ имеет чрезвычайно большое значение.

#### 5.4.3. Легочные проявления АФС

К основным легочным проявлениям АФС относятся следующие.

- ◆ Эмболия легочных сосудов и инфаркт легкого.
- ◆ Легочная гипертензия.
- ◆ Тромбоз легочных артерий.
- ◆ Микротромбоз легочных сосудов.
- ◆ Респираторный дистресс-синдром взрослых.
- ◆ Внутривнеолеолярное кровотечение.
- ◆ Другие легочные проявления:
  - послеродовый плевропульмонарный синдром;
  - фиброзирующий альвеолит.

**Эмболия легочных сосудов и инфаркт легкого.** Это наиболее частые легочные проявления АФС (встречаются у 17–33%) и могут быть первыми симптомами заболевания. Высокая частота подобной клинической картины объясняется частыми рецидивирующими ТГВ у пациентов с АФС, что приблизительно в 1/3 случаев осложняется эмболией в легочные сосуды и инфарктом легкого. Другими источниками тромбоземболии могут быть также нижняя полая вена и почечная артерия, вегетации трикуспидального клапана, а также правосторонние внутрисердечные тромбы. Последнее обстоятельство требует систематического проведения эхокардиографии у больных с АФС и легочным эмболизмом. Наличие высоких титров АКА или ВА у пациентов с идиопатическим венозным тромбоземболизмом значительно повышает риск рецидивирующих тромбозов и тромбоземболий. Легочный эмболизм считается ведущей причиной легочной гипертензии у пациентов с АФС.

**Легочная гипертензия.** Частота легочной гипертензии при первичном АФС и АФС на фоне СКВ составляет 3,5 и 1,8% соответственно. Легочную гипертензию определяют как повышение давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. После многолетних дебатов в научном мире относительно классификации легочной гипертензии на сегодняшний день пришли к заключению, что она классифицируется в соответствии с тремя аспектами. К последним относятся анатомическая локализация сосудистого расстройства, наличие или отсутствие ассоциированного с легочной гипертензией заболевания, а также степень выраженности легочной гипертензии, коррелирующая с сокращением сердечного выброса (табл. 5.9). Долгое время не существовало и единого мнения о первичной легочной гипертензии (ПЛГ). Обычно ПЛГ можно подозревать при отсутствии видимых причин, вызывающих легочную гипертензию, в частности хронических причин гипоксии, левожелудочковой недостаточности и рецидивирующего легочного эмболизма; при этом часто плексогенная артериопатия обнаруживается при гистологическом исследовании легких.



Таблица 5.9

## Классификация легочной гипертензии

Виды	Заболевания/причины
Артериальная легочная гипертензия (изменения в прекапиллярных артериях): <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ «первичная» артериальная</li> <li>♦ вторичная артериальная</li> </ul>	Склеродермия, смешанные заболевания соединительной ткани и др. заболевания соединительной ткани, врожденные пороки сердца, портальная гипертензия, ВИЧ, аноректические препараты, кокаин и пр.
Посткапиллярная легочная гипертензия (изменения в легочных венах): <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ левосторонняя сердечная недостаточность</li> <li>♦ редко</li> </ul>	Легочные веноокклюзивные заболевания, хронический склерозирующий медиастинит, врожденные аномалии легочных вен
Вовлечение проксимальных легочных артерий: <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ часто</li> <li>♦ реже</li> </ul>	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия Метастатическая неоплазия, паразиты, эмболия инородными частицами
Наружная сосудистая компрессия	—
Вторичная легочная гипертензия по отношению ко всем хроническим причинам гипоксии	—

Последние исследования показали важную роль таких повреждающих факторов, как дисбаланс вазоактивных агентов (дефицит NO простаглицинсинтетазы с одновременным усилением экспрессии эндотелина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)), аномалии K<sup>+</sup>-каналов и пр. Таким образом, ПЛГ часто определяют как «необъяснимую». В последние годы появились сообщения о роли АФА в генезе «необъяснимой» легочной гипертензии.

Известно, что легочная гипертензия может развиваться на фоне заболеваний соединительной ткани. Весьма интересен тот факт, что и АФА появляются часто на фоне смешанных заболеваний соединительной ткани.

У 500 пациентов с СКВ была обнаружена статистически достоверная связь между легочной гипертензией и высокими титрами АКА — IgA, но не IgG и IgM. Выявлена значительная корреляция между циркуляцией АФА и легочной гипертензией у 12 больных с синдромом Шегрена. В случаях же легочной гипертензии, связанных с тромбоэмболией легочной артерии, наблюдается тесная связь между IgG-антителами к  $\beta_2$ -GPI, кардиолипинам и протромбину. Из 216 больных с хроническим легочным тромбоэмболизмом и легочной гипертензией у 10,6% циркулировал ВА, в то время как АКА не выявлялись.

Таким образом, в настоящее время еще нет единого мнения о патофизиологии первичной легочной гипертензии, хотя роль АФА в генезе хронического легочного эмболизма не вызывает сомнений. Следует

отметить, что, возможно, в тех случаях хронического легочного эмболизма и легочной гипертензии, когда частота циркуляции АФА была не достоверно высока, не проводились исследования на наличие генетических причин тромбофилии (FV Leiden, мутация протромбина G20210A и пр.). Весьма вероятно, что в случаях идиопатического ВТЭ и легочной гипертензии вне циркуляции АФА присутствовала генетическая форма тромбофилии.

**Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ)** — это клинический синдром повреждения легких, характеризующийся острым началом, артериальной гипоксемией, рефрактерной к кислородотерапии. При рентгенологическом исследовании определяются билатеральные неоднородные и асимметричные инфильтраты, плевральный выпот. РДСВ редко встречается при СКВ, хотя иногда имеет место у таких пациентов при наличии легочной гипертензии. Дифференциальную диагностику РДСВ у пациентов с СКВ следует проводить с легочным кровотечением, волчаночной пневмонией, уремией, застойной сердечной недостаточностью и реакцией на лекарственные средства. Сам по себе РДСВ может быть результатом травмы и панкреатита при присоединении инфекции. Теперь этот список можно дополнить и АФС. На сегодняшний день описано 27 пациентов с АФС и РДСВ, у 21 из которых развился КАФС. Смертельные исходы наблюдались в 52% случаев, несмотря на антикоагулянтную и иммуносупрессивную терапию высокими дозами стероидов.

Механизмы развития РДСВ при АФС не совсем ясны. В отсутствие воспалительных изменений, острое повышение гидростатического давления при окклюзии эмболом может приводить к экссудации жидкости из кровеносных сосудов в паренхиму легкого.

Ведение таких больных основано на применении антикоагулянтов, высоких доз стероидов, циклофосфамида в пульсовом режиме и плазмафереза.

Таким образом, АФС может манифестировать разнообразными легочными осложнениями. Кроме эмболии, инфаркта и легочной гипертензии сюда входят тромбоз микрососудов легких и альвеолярное кровотечение. Клиницисты не должны забывать об АФС, когда сталкиваются с необъяснимым диспноэ, лихорадкой, инфильтратами в легких при рентгенологическом исследовании.

#### 5.4.4. Кожные проявления АФС

У пациентов с АФС описаны различные кожные проявления (табл. 5.10). Клиническая значимость их широко варьирует. Терапия зависит от тяжести симптомов и наличия других проявлений АФС.

**Сетчатое ливедо.** Сетчатое ливедо (*livedo reticularis*) — наиболее частый кожный симптом АФС (встречается приблизительно у 25% пациентов с АФС) и представляет собой необычное проявление стаза в кожных сосудах, характеризующееся отдельными участками цианоза. Сетчатый характер ливедо соответствует области анастомозов между двумя конусами артериолярных ветвей, за счет которых в норме происходит кровоснабжение кожи. Участки ливедо могут быть обусловлены заболеваниями артериол,

ведущими к обструкции кровотока, повышением вязкости крови или обструкцией венул. Эти кожные проявления часто сочетаются с рецидивирующими артериальными и ВТ, патологией клапанов и цереброваскулярными тромбозами с сопутствующей эссенциальной гипертензией (синдром Sneddon).

**Изъязвления кожи.** Некротические изъязвления кожи, ассоциированные с ВА, были описаны еще в 1963 г. Язвенные поражения кожи наблюдаются примерно у 5,5% пациентов с АФС. Они не упоминаются во многих исследованиях, однако считаются довольно частыми кожными проявлениями АФС. Изъязвления кожи были описаны у 21 (30%) пациента с поражением кожи и положительным ВА и у 10 (19%) больных с СКВ-обусловленным АФС. Строгая взаимосвязь отмечена между язвенными поражениями ног и наличием АКЛ при СКВ.

Наблюдаются различные типы изъязвлений. Наиболее часто встречается ливедоидный васкулит. Он представлен мелкими (0,5–3 см в диаметре) болезненными язвами в виде овала, звездочки или неправильной формы, окруженными пурпурно-коричневым ореолом. Локализуются язвы в области лодыжек, ступней и иногда на икрах. Часто они предшествуют некротизирующейся пурпуре. После заживления остается атрофический рубец с темным пигментным ободком.

В некоторых случаях наблюдаются большие язвы, похожие на гангренозную пиодермию. В отличие от гангренозной пиодермии, эти язвы не имеют границ и обнаруживаются только на ногах.

**Поверхностный тромбофлебит.** В исследовании поверхностный тромбофлебит встречается у 117 из 1 тыс. больных с АФС. Диагностика поверхностных

Таблица 5.10

Основные кожные проявления АФС

Поражения кожи	Клинические признаки
Сетчатое ливедо	Патологическое состояние кожи, характеризующееся ее неравномерной симптомной окраской за счет сетчатого или древовидного рисунка, обусловленное отеком вен вследствие непроходимости тромбированных капилляров
Изъязвления кожи	Язвы с ливедоподобным васкулитом, обширные изъязвления наподобие гангренозной пиодермии, постфлебитические кожные язвы
Поражения по типу псевдоваскулита	Пурпура, эритема на ладонях и стопах, узелки
Другие состояния	Поверхностный некроз кожи, гангрена пальцев, поверхностные флебиты, множественные подногтевые кровоизлияния, злокачественные атрофические папулоподобные поражения, анетодерма*

\* Округлые вдавления в результате потери эластического компонента дермы.

тромбофлебитов обычно не представляет трудностей, однако в некоторых случаях требуется доплеровское исследование или биопсия кожи. Необходимо иметь в виду, что повторные эпизоды поверхностного тромбофлебита, особенно в области туловища, могут свидетельствовать о наличии злокачественного заболевания, сопровождающегося повышенной продукцией АФА.

**Гангрена пальцев.** По данным исследователей, гангрена пальцев наблюдалась у 3,3% больных с АФС и у 19% пациентов с кожными проявлениями АФС и положительным ВА. Гангрена может предшествовать дистальная эритема или цианотичные пятна. К дополнительным факторам риска гангрены относятся курение, прием оральных контрацептивов и артериальная гипертензия. При ангиографии визуализируются окклюзия, иногда стеноз сосудов крупного или среднего калибра.

**Гистологические изменения.** Основные гистологические изменения при кожных проявлениях АФС — это невоспалительного характера тромбоз мелких артерий и/или вен кожи и подкожной клетчатки. Также может встречаться облитерирующий эндартериит, характеризующийся сужением просвета сосудов пролиферирующими эндотелиальными клетками и фиброгиалинизацией сосудистой стенки. Облитерирующий эндартериит может быть индуцирован тромботическим процессом. Часто встречаются лимфоцитарный или лимфоплазмоцитарный инфильтраты без васкулита или инфильтрации сосудистой стенки. Однако в редких случаях возможны проявления васкулита: некроз сосудистой стенки и лейкоцитарная инфильтрация. Наличие васкулита при АФС — это, скорее, сопутствующая патология, особенно у пациентов с СКВ, и не связано с АФС.

Гистологические изменения при разных кожных симптомах АФС слегка отличаются. Механизм сетчатого ливедо остается до конца не выясненным. При гистологическом исследовании биоптатов кожи тромбоз обычно не определяется, за исключением случаев КАФС. Иногда отмечаются сосудистая пролиферация или облитерирующий эндартериит артериол. Эти данные не исключают наличие предшествующего тромбоза. Взаимодействие АФА с эндотелиальными или другими клетками сосудов, вызывающее повреждение функции и вазоконстрикцию, — другой возможный механизм развития сетчатого ливедо. Когда сетчатое ливедо ассоциируется с другими кожными проявлениями АФС, рекомендуется выполнять биопсию всех пораженных участков для обнаружения признаков тромбоза.

При биопсии концевых участков ливедоидных васкулитоподобных повреждений кожи обычно об-

наруживается либо тромбоз, либо пролиферация капилляров, выход эритроцитов за пределы сосудистого русла и редкие воспалительные инфильтраты. При гангренозной пиодермии могут наблюдаться неспецифическая гранулематозная ткань и эпидермальная гиперплазия, при псевдоваскулите — тромбоз без истинного васкулита, даже если присутствует лимфоцитарная инфильтрация.

**Взаимосвязь между поражениями кожи и другими проявлениями АФС.** Среди кожных симптомов АФС сетчатое ливедо часто ассоциируется с цереброваскулярной клинической картиной. В 1965 г. эту комбинацию впервые наблюдали у внешне здоровых людей (в дальнейшем она стала известна как синдром Снеддона).

Связь АФС с синдромом Снеддона также отметил Hughes, а позже ее подтвердили другие исследователи. Циркуляция АФА при синдроме Снеддона наблюдается, по разным данным, до 85% случаев. Для большинства пациентов характерно раннее развитие ливедо задолго (в среднем за 14 лет) до неврологических проявлений.

Также при КАФС у половины пациентов обнаруживаются поражения кожи. Из них сетчатое ливедо составляет 57%, ишемические язвы — 28%, гангрена пальцев — 21%. Могут встречаться пурпура, обширные некрозы кожи, акроцианоз, эритема ладоней, ишемия пальцев.

#### 5.4.5. Поражение почек в рамках АФС

В настоящее время активно изучаются механизмы поражения почек в рамках АФС. Почки считаются одними из основных органов-мишеней для АФА, что, по-видимому, связано с тем, что почки, как и мозг, чрезвычайно богаты фосфолипидами. В последние годы благодаря успехам в понимании патогенетических механизмов АФС стало ясно, что поражение сосудов как большого калибра (артериальных и венозных), так и интрапаренхиматозных артерий и микрососудов играет важнейшую роль в клинической картине почечных расстройств (табл. 5.11).

**Тромбоз почечных сосудов.** Повреждение ствола почечной артерии было описано у людей молодого и среднего возраста при первичном АФС и АФС на фоне СКВ. В клинической практике тяжелая системная гипертензия, боли в области почек, гематурия и почечная недостаточность считаются чаще всего проявлением вовлечения сосуда большого калибра у пациентов с АФС. При ангиографии обнаруживается

Таблица 5.11

## Поражение почечных сосудов при АФС

Сосудистые поражения	Клинические признаки
Поражение почечной артерии (ствол или бифуркация). Тромбоз/окклюзия/стеноз	Реноваскулярная гипертензия (тяжелая). Инфаркты почек (боли, гематурия)
Тромбоз гломерулярных капилляров, способствующий гломерулосклерозу	Формирование почечной недостаточности
Почечная тромботическая микроангиопатия (гломерулярные капилляры, восходящие артериолы и интерлобулярные артерии) с/без фокальным или диффузным некрозом (кортикальный некроз)	Системная гипертензия (обычно тяжелая). Почечная недостаточность (от средней выраженности до тяжелой). Протеинурия (от средней до нефротического синдрома). Кортикальная атрофия
Тромбоз почечной вены (односторонний или двусторонний)	Почечная недостаточность

поражение почечных артерий (стеноз и/или тромбоз), иногда билатеральное. Роль почечных артерий в этиологии гипертензии была доказана на примере пациентов, у которых нефрэктомия или ангиопластика дали положительные результаты. Вследствие полной окклюзии почечной артерии у пациентов с АФС наблюдались реноваскулярная гипертензия и вторичный гиперальдостеронизм. После нефрэктомии наступила нормализация АД и исчезновение признаков гиперальдостеронизма. Тромбоз почечных сосудов — частое осложнение нефротического синдрома независимо от его этиологии.

**Васкулопатия.** У пациентов с АФС описано развитие тяжелой или злокачественной гипертензии в отсутствие пролиферативного гломерулонефрита. Гистологически наблюдались ишемия гломерул, внутривисцеральные артериальные или артериоларные тромботические поражения или фиброз интимы.

Схожие поражения были отмечены в 1988 г. Kincaid и Smith при нефропатии у беременных. Эти авторы представили заключения гистологического исследования почек 12 пациенток с циркуляцией АФА (из них у четырех была СКВ) и развитием тромботической микроангиопатии во время беременности. Гистологическое исследование показало наличие фибриновых тромбов в гломерулярных капиллярах, артериолах и междольевых артериях. Электронное микроскопическое исследование подтвердило наличие тромботической микроангиопатии.

Тромбоз сосудов почек, обусловленный АФА, может приводить к различным клиническим проявлениям: системной гипертензии различной степени тяжести, протеинурии, гематурии, тромботической микроангиопатии, в т.ч. ассоциированной с беременностью, прогрессирующей почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа.

## 5.4.6. Офтальмологические проявления АФС

Частота различной офтальмологической картины АФС составляет 33–73%. Такой разброс данных объясняется тем, что многие исследователи относят некоторые симптомы к неврологическим проявлениям. Преобладают временные нарушения зрения, в основном связанные с церебральной, нежели с глазной ишемией.

## Основные офтальмологические проявления у пациентов с АФС

- ◆ Транзиторный амавроз (*amaurosis fugax*).
- ◆ Пелена перед глазами.
- ◆ Стойкая потеря зрения.
- ◆ Диплопия.
- ◆ Постоянная вертикальная волнистая линия в поле зрения.
- ◆ Боль в глазнице.
- ◆ Фотофобия.
- ◆ Скотомы/фотопсии.
- ◆ Гемианопсия.
- ◆ Покраснение/боль в области глаз.
- ◆ Головная боль.

## 5.4.7. Проявления АФС со стороны печени

**Синдром Бадда–Киари.** Классический синдром Бадда–Киари — это состояние, характеризующееся структурными и функциональными нарушениями печени, обусловленными обструкцией выводящих венозных путей. Механизмы развития синдрома очень разнообразны и включают веноокклюзионные заболевания печени и сердечную патологию.

Клинические проявления могут быть следующими

1. Фульминантный синдром Бадда–Киари встречается у 7% пациентов с интенсивными болями в области живота, асцитом, гепатомегалией,

энцефалопатией и биохимическими проявлениями тяжелой печеночно-клеточной дисфункции. Часто наблюдаются смертельные исходы.

2. При остром синдроме Бадда–Киари (28%) отмечаются боли, умеренное увеличение печени и асцит, симптомы энцефалопатии отсутствуют. В большинстве случаев исход благоприятный.
3. Хронический синдром Бадда–Киари (65%) характеризуется симптомами портальной гипертензии. При обследовании определяются увеличенная в размерах печень, дилатация вен передней брюшной стенки при относительно сохранной функции печени.

У 20% пациентов в анамнезе имеется острый синдром Бадда–Киари.

Первые сообщения о взаимосвязи синдрома Бадда–Киари с циркуляцией АФА были опубликованы Romero в 1984 г. Автор представил клинический случай развития ТГВ и эмболии легких у 37-летнего мужчины, имевшего в анамнезе 7 лет назад синдром Бадда–Киари. При лабораторном исследовании обнаружены положительный ВА, ложнопозитивный тест на сифилис, низкие титры антиядерных антител (1:40), тромбоцитопения и положительная реакция Кумбса. В данном случае диагноз пациента был пересмотрен в пользу первичного АФС.

Отмечено, что синдром встречается при СКВ, преэклампсии на фоне АФС; язвенном колите, сопровождающемся циркуляцией АФА; при гепатите С. Синдром Бадда–Киари относится к редкому проявлению АФС, в то же время АФС — это достаточно распространенная причина развития синдрома Бадда–Киари.

**Инфаркт печени.** Наиболее редко наблюдается при АФС, поскольку печень имеет двойное кровоснабжение. Для дифференциальной диагностики с абсцессом печени, помимо биопсии, используется компьютерная томография

Мог и соавт. впервые описали случай инфаркта печени во время беременности у пациентки с положительным ВА, высокими титрами аКЛ класса IgG и ложноположительной реакцией на сифилис. Young и соавт. опубликовали случай развития инфаркта печени после родов у пациентки с СКВ и циркуляцией аКЛ. Kinoshita и соавт. описали повторный случай развития инфаркта печени во время третьей беременности (во время первой беременности у пациентки также отмечался инфаркт печени). Описан случай развития массивного инфаркта печени в последнем

триместре беременности. У пациентки в анамнезе привычное невынашивание и ВТ на фоне приема оральных контрацептивов. Лабораторные исследования показали наличие тромбоцитопении, положительный ВА и повышение титра аКЛ. По данным ретроспективного исследования Kaushiket и соавт., при анализе компьютерных томограмм брюшной полости 215 пациентов с АФС у 42 из них были обнаружены абдоминальные тромбозы или ишемические проявления и лишь у 1 пациента развился инфаркт печени, что подтверждает редкость данной патологии при АФС. В то же время следует помнить о возможности развития инфаркта печени у беременных с АФС.

**Инфаркт кишечника** представляет собой редко встречающееся проявление АФС. К инфаркту кишечника может привести тромбоз мезентериальных сосудов. Пациенты жалуются на острую боль, чувство распирания в животе («острый живот»). Впоследствии может развиваться перитонит. Диагноз ставится на основании данных ангиографии, но чаще во время лапароскопии. Окклюзия мезентериальных вен может сочетаться с окклюзией артерий.

**Инфаркт селезенки**, ассоциированный с наличием АФА, описан у нескольких пациентов с СКВ и без нее. Инфаркт селезенки редко встречается изолированно, обычно имеется также окклюзия других сосудов брюшной полости, например мезентериальных или почечных. Также наблюдался у больных катастрофической формой АФС.

**Панкреатит** встречается у 4–8% больных с СКВ. Описаны случаи панкреатита у пациентов с циркуляцией АФА и развитием ДВС-синдрома. Случаи микротромбирования поджелудочной железы при ДВС-синдроме — явление нередкое.

#### 5.4.8. Акушерские проявления АФС

Наиболее характерным проявлением АФС служит акушерская патология: привычное невынашивание, неудачи ЭКО, гестозы, включая пре- и эклампсию, плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) (схема 5.2).

В последние годы в мировой литературе и медицинской практике для обозначения репродуктивных потерь активно используется термин «синдром потери плода» как более широкое понятие, которое включает:

- ♦ один или более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 нед. и более (в т.ч. неразвивающуюся беременность);

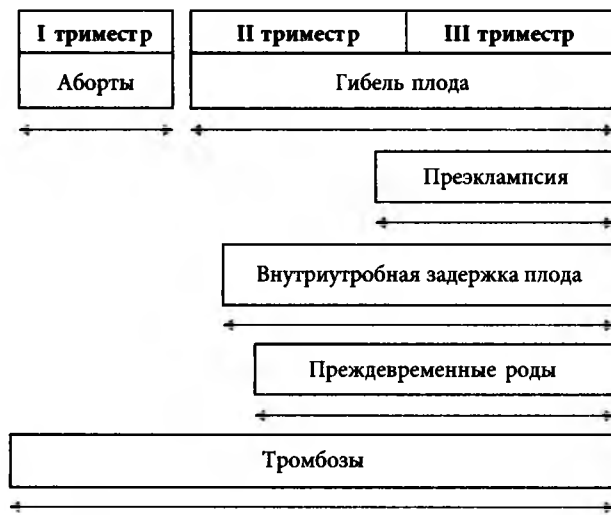


Схема 5.2. Акушерские проявления АФС

- ◆ мертворождение;
- ◆ неонатальная смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности;
- ◆ три или более самопроизвольных выкидыша на презембрионической или ранней эмбрионической стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания.

В настоящее время потеря плода рассматривается как специфический маркер АФС. Прерывание беременности может иметь место в любые сроки беременности. Выкидыш зачастую остается единственным симптомом у пациентов с первичным АФС [Cowchock S., 1997].

Спорным вопросом считается тип потери беременности, более характерный для АФС. В. Oshiro и соавт. (1996) провели ретроспективное исследование группы из 366 женщин с 2 и более потерями плода в анамнезе, сравнивая тип потери плода у женщин с АФА и без них. У 79 женщин были выявлены АФА и у 290 — нет. Количество выкидышей отмечалось приблизительно одинаковым в обеих группах (до 80%). Однако у пациенток с циркуляцией АФА в 50% случаев предыдущие беременности завершились гибелью плода, в то время как у женщин без АФА — только в 25%.

Данные большинства исследований свидетельствуют, что для АФС характерен любой тип СПП, включая предимплантационные потери.

Частота СПП при АФС достигает 50–75% [Khamashta M.A., 2006; Громыко Г.Л., 1999].

Данные большинства исследований свидетельствуют, что для АФС характерен любой тип СПП, включая предимплантационные потери [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003]. Кроме того, имеется связь АФС с бесплодием и неудачами ЭКО [Geva E. et al., 1994].

Частота преэклампсии составляет в общей популяции 2–10%, у беременных с АФС — выше 10% (17–50%, по данным разных исследований). Беременность значительно увеличивает риск тромбозов у пациенток с АФС. Почти 6% женщин с АФС перенесли тромбоз во время беременности. Риск тромбозов ниже у пациенток с низким уровнем АКА или отрицательным ВА. Кроме того, риск тромбозов снижается при использовании антикоагулянтов во время беременности, в связи с чем большинство исследователей рекомендуют профилактическое назначение антикоагулянтов (предпочтительно низкомолекулярного гепарина) у беременных с АФС.

**Фетоплацентарная недостаточность**, характеризующаяся задержкой внутриутробного развития плода (ВУЗРП) и дистрессом плода, также относится к частому акушерскому проявлению АФС. Фетоплацентарная недостаточность у пациенток с АФА, по данным различных исследователей, встречается в 12,8–30% случаев. Существуют разногласия по поводу необходимости проведения исследований на наличие АФА при ВУЗРП. В работе S. Yasuda и соавт. (2000) 12% женщин с циркуляцией АФА имели ВУЗРП по сравнению с 2% пациенток без АФА.

У беременных с АФС часто имеют место преждевременные роды. В исследовании Carmona и Balasch преждевременные роды отмечались у 21,45% беременных с АФС. В большинстве случаев преждевременные роды были индуцированными в связи с развитием преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности или ВУЗРП.

## 5.5. Патогенез АФС

### 5.5.1. Патогенез осложнений со стороны репродуктивной системы при АФС

Патогенез практически всех клинических проявлений АФС, включая акушерские осложнения, универсален и осуществляется через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки. Однако именно при беременности возникает уникальная, комплексно функционирующая система трех эндотелиальных поверхностей — фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия



трофобласта. И проявляться эти нарушения могут на всех сроках беременности, начиная с момента зачатия.

Патогенез большинства осложнений беременности связан с нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, плацентации. Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатым процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, который нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания.

По нашим данным, в патогенезе СПП нередко лежит сочетание форм тромбофилии (генетической, приобретенной, гипергомоцистеинемии) с другими факторами, в т.ч. с эндокринным. Например, при наличии АФС происходит влияние на бета-хорионический гонадотропин человека ( $\beta$ -ХГЧ) и вторичное снижение концентрации прогестерона.

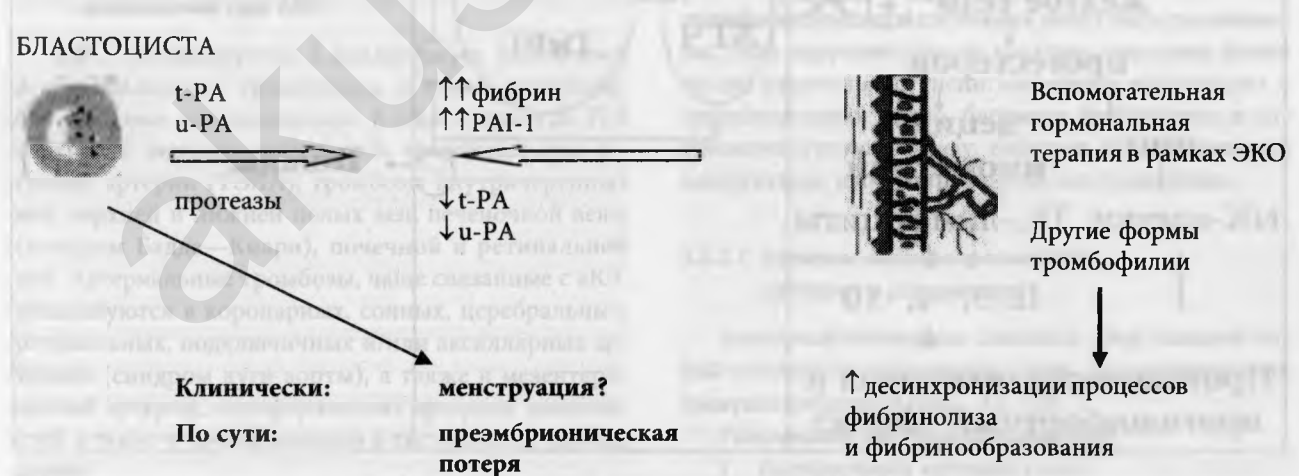
АФА напрямую или опосредованно воздействуют на процесс имплантации и ранние эмбрионические стадии. К 21-му дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно васкуляризованы и можно констатировать факт установления маточно-плацентарного кровотока. Именно с этого момента начинается активный контакт с плазмой матери и, следовательно, с циркулирующими АФА.

Важно отметить, что физиологическое течение беременности сопровождается значительными изменениями в системе гемостаза и, в частности, в области маточно-плацентарного кровотока. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходят повышение содержания ин-

гибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), тканевого фактора (ТF) и снижение тканевого и урокиназного активаторов плазминогена (t-РА и u-РА), уменьшение металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина-1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта.

Со своей стороны эмбрион синтезирует t-РА и u-РА и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Влияя на синтез РАI-1 и ТF (повышая их экспрессию), АФА усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта (рис. 5.1). В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Весьма весомым фактором представляется снижение уровня интерлейкина-3 (IL-3) у беременных с АФС. IL-3 — активный фактор роста трофобласта, способствует имплантации и развитию плаценты, а также оказывает регуляторное действие на фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин). Аспирин считается сильным индуктором продукции цитокинов и в особенности IL-3, что частично объясняет его эффективность в малых дозах для лечения АФС.



**Рис. 5.1.** Возможный механизм ранних презембрионических потерь:

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение; РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1; t-РА, u-РА — тканевой и урокиназные активаторы плазминогена



Возникает вопрос, почему тромбообразование не происходит на протяжении всей физиологической беременности. Ответ на него дает гипотеза «аннексинного щита». АФА нарушают эти связи и удаляют аннексин V с гораздо большей поверхности, чем способны покрыть сами, оставляя места для связывания с протромбином.

Помимо тромботических механизмов патогенез акушерских осложнений при АФС обусловлен и нетромботическими эффектами АФА:

- ◆ изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона;
- ◆ нарушается слияние синцития;
- ◆ снижается глубина инвазии трофобласта;
- ◆ подавляется продукция хорионического гонадотропина, стимулирующего выработку в плаценте ответственного за поддержание беременности плацентарного прогестерона (рис. 5.2).

Эти механизмы также позволяют объяснить неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФА.

В последние годы стали рассматриваться и изучаться нетромботические эффекты тромбофилии в патогенезе репродуктивных осложнений, при этом

открываются все новые знания роли тромбофилии в формировании различных патологий, в т.ч. эндокринопатий. Так, к одному из самых ярких примеров эндокринных нарушений на фоне АФС относится прогестероновая недостаточность. Согласно нашей концепции, тромбофилия также лежит в основе такой патологии, как синдром Шихана — недостаточности передней доли гипофиза, первым симптомом которой наиболее часто отмечается отсутствие лактации в послеродовом периоде с последующим присоединением симптомов гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности и вторичной аменореи. Наиболее частая причина развития синдрома Шихана — массивное послеродовое кровотечение, следствием которого считаются тромбирование и ишемия гипофиза. Иначе говоря, в основе формирования этого синдрома лежит катастрофическое нарушение в системе гемостаза с развитием ДВС-синдрома. Учитывая значение тромбофилии в патогенезе подавляющего большинства осложнений беременности, острого и хронического ДВС-синдрома, становится очевидным и ее значение для формирования данной эндокринопатии (рис. 5.3).

Хотелось бы еще раз отметить, что беременность считается состоянием, которое можно назвать

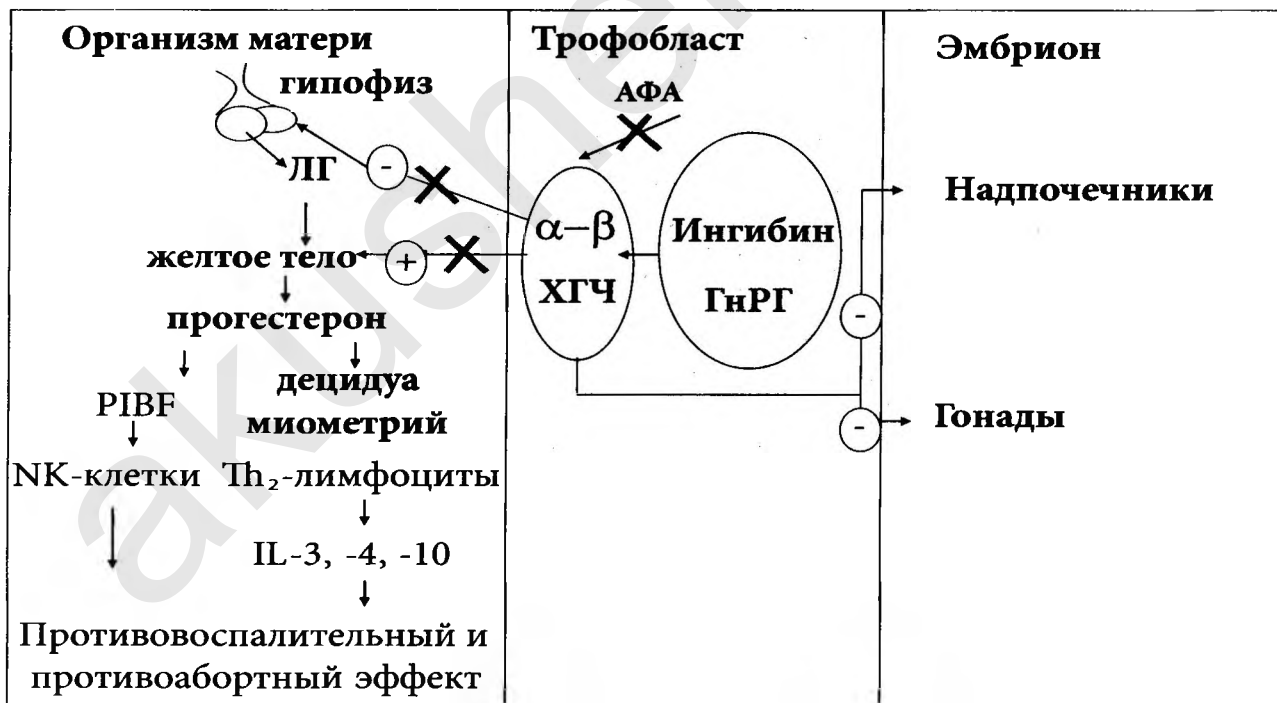


Рис. 5.2. Нарушение процессов имплантации при АФС:

АФА — антифосфолипидные антитела; GnRH — гонадотропный релизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; PIBF — прогестерон-индуцирующий блокирующий фактор; IL-3, -4, -10 — интерлейкин-3, -4, -10; NK-клетки — клетки-естественные киллеры; Th — Т-хелперы



**Рис. 5.3.** Роль тромбозов в патогенезе эндокринопатий: ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

своеобразным «экзаменом» на наличие скрытой приобретенной (АФС) или генетической тромбозофилии, поскольку она сама сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации скрытой тромбозофилии не только в форме тромбозов и тромбозофилий, но и типично акушерских осложнений. Наличие же дополнительных факторов риска может потенцировать эффекты тромбозофилии у беременных; к таковым относятся ССЗ, сахарный диабет и др.

### 5.5.2. Патогенез тромбозоэмболических осложнений при АФС

АФС ассоциируется с различными венозными и артериальными тромбозами, а также тромбозоэмболическими осложнениями. К ним относятся ТГВ верхних и нижних конечностей, тромбозоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбозы внутричерепных вен, верхней и нижней полых вен, печеночной вены (синдром Бадда—Киари), почечной и ретинальной вен. Артериальные тромбозы, чаще связанные с АКЛ, локализуются в коронарных, сонных, церебральных, ретинальных, подключичных и/или аксиллярных артериях (синдром дуги аорты), а также в мезентериальной артерии, периферических артериях конечностей, а также в проксимальном и дистальном участках аорты.

При наличии АФС риск тромбозов значительно увеличивается. Так, у пациентов с СКВ без циркуляции АФА риск тромбозов составляет 10%, а при

наличии АФА тромбозоэмболические осложнения наблюдаются в половине случаев [Bick R.L. et al., 2006].

Циркуляция АФА ассоциируется с очень большим риском рецидивов тромбозов, который, по разным данным, составляет 20–70%. Это связано с персистирующим состоянием гиперкоагуляции и требует длительной антикоагулянтной терапии (не менее 12 мес.) после перенесенного тромбоза для профилактики рецидивов.

Патогенез тромбозов при АФС еще недостаточно изучен, поскольку АФА сами по себе столь гетерогенны, что и механизмы их участия в патогенезе тромбозоэмболического состояния могут быть различными. АФА нарушают баланс системы гемостаза, влияя на его различные ступени: активируя коагуляцию и тромбоцитарное звено, блокируя фибринолиз и антикоагулянтную систему, вызывая эндотелиальную дисфункцию и активируя процессы воспаления.

#### 5.5.2.1. Значение антифосфолипидных антител в патогенезе

Антифосфолипидные антитела представляют собой семейство гетерогенных ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов (IgG, -M, -A).

##### Различают следующие виды АФА

1. Волчаночный антикоагулянт.
2. Антикардиолипиды.
3. Антитела к анионным фосфолипидам (антифосфатидилсерин, антитела к фосфатидной

кислоте, антифосфатидилинозитол, антифосфатидилглицерол).

4. Антитела к нейтральным фосфолипидам (антифосфатидилэтаноламин).

Из всего многообразия АФА описываются специфические АФА для отдельных фосфолипидов, таких как фосфатидилсерин, фосфатидная кислота, фосфатидилинозитол, относящихся к группе анионных фосфолипидов. Описаны антитела и к нейтральным фосфолипидам, в частности к фосфатидилэтаноламину.

Использование высокочувствительных тестов демонстрирует наличие антител к вышеупомянутым фосфолипидам у значительной части здоровых людей [Triplett O., 1993]. Можно предположить, что наличие АФА является универсальным ответом организма на различные клинические состояния, которые обусловлены инфекцией, аутоиммунными, злокачественными заболеваниями, медикаментозными воздействиями, а также влиянием экологических факторов (аллергенные, радиационные и пр.). Отмечено, что у многих людей наличие АФА носит транзиторный характер и не проявляется клинически.

Известно, что мембраны клеток состоят из фосфолипидов двух типов — фосфоглицеридов и сфингофосфолипидов.

Сфингофосфолипиды в основном представлены в нервной ткани, особенно в белом веществе, хотя почти все ткани человека содержат некоторое их количество.

Фосфоглицериды считаются основным составным компонентом клеточных мембран и в значительной концентрации определяются в железистых тканях, плазме, желточном мешке и других тканях. Они составляют до 40% липидов мембран эритроцитов и более 95% липидов внутренней мембраны митохондрий.

Фосфоглицериды относятся к производным фосфатидной кислоты: в их состав входят глицерин, жирные кислоты, фосфорная кислота и обычно азотсодержащие соединения.

Для всех фосфоглицеридов характерно, что одна часть их молекулы резко гидрофобна, а другая гидрофильна, что позволяет им находиться на грани раздела водной и неводной фаз. Кроме того, фосфоглицериды обладают наиболее выраженной полярностью (амфотеричны) из всех липидов, т.е. они одновременно несут и положительно, и отрицательно заряженные группы. Существует несколько подклассов фосфоглицеридов.

Чаще всего в организме животных и высших растений встречаются «нейтральные фосфолипиды» — фосфатидилхолины и фосфатидилэтаноламины.

Кардиолипин (дифосфатидилглицерол) — двойной фосфолипид, присутствует на внутренней поверхности митохондрий, где составляет до 20% от всех липидов. Свободная фосфатидная кислота встречается в относительно небольших количествах по сравнению с другими фосфолипидами.

Фосфатидилсерины (ФС) и фосфатидилинозитолы (ФИ) относятся к группе «отрицательно заряженных» (анионных) фосфолипидов. В составе полярной «головки» они соответственно содержат отрицательно заряженные остатки аминокислоты серина и циклического спирта инозитола.

Фосфатидилинозитол найден в мозге, легких, печени. ФС распространены менее широко, но именно им отводится одна из основных ролей в реализации патологического аутоиммунитета при АФС. ФС располагаются во внутреннем слое плазматической мембраны клетки. Такое расположение обеспечивается ферментом аминокислототрансферазой (флиппазой). Нормальные мембраны клеток имеют четкую фосфолипидную асимметрию. Внешний слой богат холин-фосфолипидами, тогда как внутренний — аминокислотами. Перемещение большого количества ФС в наружный слой мембраны возникает очень редко и имеет большое значение. Так, экстернализация ФС происходит в стареющих эритроцитах, это позволяет макрофагам распознать их и фагоцитировать. Лимфоциты и другие клетки, подвергающиеся апоптозу, также экстернализируют ФС, которые являются опознавательным местом при удалении клеток. На миоцитах при формировании митотубул увеличивается количество ФС на поверхности. Этот процесс предшествует межклеточному слиянию миоцитов. Тромбоциты при активации экспонируют ФС, создавая матрицу для активации протромбиназы и реакций свертывания. Во всех случаях ФС экспонируются на поверхности клеточных мембран клеток, которые подлежат разрушению, или реинтернализация происходит очень быстро.

С использованием моноклональных АТ к фосфолипидам было показано, что трофобласт при дифференциации и инвазии в экстрацеллюлярный матрикс также экспонирует фосфолипиды, так как слияние клеток и рост синцития продолжаются почти всю беременность, клетки трофобласта, возможно, остаются единственными клетками в организме человека, столь длительно экспонирующими на своей поверхности отрицательно заряженные фосфолипиды.

В 1990-х годах было показано, что к причине развития тромбозов при АФС относится *не прямое взаимодействие АФА с отрицательно заряженными или нейтральными фосфолипидами, как считалось ранее, а белок-опосредованное.*

В качестве таких белков-кофакторов чаще всего выступают белки плазмы:  $\beta_2$ -GPI, который, связываясь с фосфолипидами, образует истинный антиген для АФА, а также протромбин.

Помимо  $\beta_2$ -GPI и протромбина имеется еще множество белков-кофакторов, являющихся мишенью для АФА (табл. 5.12).

Таблица 5.12

**Антигенные мишени для антифосфолипидных антител:  
фосфолипид-связывающие протеины**

Основные антигены	Белки-кофакторы
$\beta_2$ -GPI Протромбин	Протеины С и S Тканевой активатор плазминогена Аннексины Тромбомодулин Окисленные липопротеины низкой плотности Факторы XII, X, XI, VII/VIIa Прекалликреин Высоко- и низкомолекулярный кининоген Н- и С4b-компоненты комплемента Эндотелиальный рецептор протеина С

В ряде случаев возможно и прямое взаимодействие АФА с фосфолипидами, что чаще имеет место при инфекции. При этом АФА представлены IgM. Долгое время считалось, что АФА в основном направлены против отрицательно заряженных (анионных) фосфолипидов. Однако уже обнаружены АФА к нейтральному фосфолипиду — фосфатидилэтаноламину, который, в отличие от анионных фосфолипидов, расположенных на внутренней поверхности плазматической мембраны, представлен на наружной поверхности мембраны.

Для связывания АФА с фосфатидилэтаноламином необходимо:

- ♦ превращение нормальной двуслойной структуры фосфолипида в гексагональную (рис. 5.4);
- ♦ наличие таких протеинов-кофакторов, как высоко- или низкомолекулярный кининогены, и в некоторых случаях — прекалликреин и фактор XI.



**Рис. 5.4.** Переход ламеллярных фосфолипидов в гексагональную фазу

**Волчаночный антикоагулянт.** В 1972 г. Feinstein и Rapaport ввели термин «волчаночный антикоагулянт» для обозначения неспецифического циркулирующего в плазме ингибитора коагуляции, не связанного с тенденцией к кровотечению и впервые обнаруженного у пациентов с СКВ. Тромбозы происходили у этих больных несмотря на то, что тесты *in vitro* демонстрировали гипокоагуляцию. Гипотеза, что ингибитор коагуляции направлен против фосфолипидов, подтверждалась тем, что ингибирующее влияние уменьшалось после предварительной инкубации с фосфолипидами и увеличивалось при разведении фосфолипидов. В дальнейшем стало понятно, что термин «волчаночный антикоагулянт» далеко не точно отражает обнаруженное явление: феномен ВА был обнаружен не только у пациентов с СКВ, но и у, казалось бы, здоровых людей и пациентов с тромбозами и акушерскими осложнениями. Впервые связь между ВА и тромботическими осложнениями отметил Bowie в 1963 г., а в 1973 г. Nilsson описал пациентку с ВА, у которой наблюдалась антенатальная гибель плода во II и III триместрах беременности.

С современных позиций в основе феномена ВА лежит циркуляция антител к  $\beta_2$ -GPI классов IgG или IgM и антипротромбиновых антител. Антитела, связываясь с антифосфолипидными поверхностями, препятствуют взаимодействию фосфолипидов с факторами коагуляции, что приводит к нарушению формирования протромбиназного комплекса и образования тромбина. В результате *in vitro* наблюдается удлинение свертывания крови (удлинение АЧТВ, теста с ядом гадюки Рассела dRVVT) (рис. 5.5). Однако *in vivo* наблюдается не склонность к кровотечениям, а наоборот, развивается протромботическое состояние. Механизм возникновения акушерских и тромботических осложнений у пациентов с ВА до конца не ясен. Предполагается, что АФА становятся причиной развития резистентности к активированному протеину С (APC), что подавляет активность PC и PS, связывает необходимый для активации PC тромбомодулин, нарушает функцию ингибитора тканевого



C-концевой участок молекулы  $\beta_2$ -GPI имеет значение для связывания липидов и, следовательно, для кофакторной активности. Участок расположен в 5-м домене молекулы  $\beta_2$ -GPI и состоит из 14 положительно заряженных аминокислот.  $\beta_2$ -GPI содержит 5 повторяющихся участков («суши»-доменов) примерно из 60 аминокислот; липидная связь зависит от интактного участка, включающего «Lys317» и «Thr318». «Cys281–Cys288» играет решающую роль при связывании с фосфолипидом. Недавно было обнаружено, что помимо домена 5, который отвечает за связывание с фосфолипидами, в 4-м домене молекулы  $\beta_2$ -GPI имеется иная новая группа антигенных структур, распознаваемая анти- $\beta_2$ -GPI-антителами. Согласно экспериментальным данным, домен 5 взаимодействует с доменом 4 посредством специфических электростатических взаимодействий, которые необходимы для экспрессии группы «критических» эпитопов в домене 4. «Критический» эпитоп, который локализован в домене 4, вероятно, гетерогенен: существуют по меньшей мере два типа антител к этому эпитопу (имеют место почти у 80% больных с АФС). Этот эпитоп может соседствовать с доменом 5 и быть «скрытым». Лишь электростатическое взаимодействие между 4-м и 5-м доменами может регулировать появление обоих типов эпитопов, закрыто локализованных в домене 4. Существование такого «чувствительного» к антителам региона, имеющего несколько эпитопов, возможно, обуславливает «запуск» интрамолекулярного эпитопа при инициации единичного эпитопа на молекуле  $\beta_2$ -GPI. Хотя клиническая манифестация в виде тромбозов вен или артерий, обусловленная анти- $\beta_2$ -GPI-антителами, ничем не отличается, тем не менее она может зависеть от запускающего эпитопа и специфичности анти- $\beta_2$ -GPI-антител. В свою очередь, обнаружение запускающего эпитопа является ключом к адекватной антиген-направленной терапии. *In vitro*

$\beta_2$ -GPI связывает анионные фосфолипиды и способен ингибировать некоторые фосфолипид-зависимые коагуляционные реакции. Из-за фосфолипид-связывающих свойств предполагается, что  $\beta_2$ -GPI может выступать в роли физиологического антикоагулянта. Однако два важных наблюдения оспаривают эту гипотезу. Во-первых, связывание  $\beta_2$ -GPI с мембраной, содержащей физиологические концентрации кислых фосфолипидов, в действительности является слабым по сравнению с коагуляционными факторами; во-вторых, больные с унаследованным гетерозиготным и гомозиготным дефицитом  $\beta_2$ -GPI не проявляют клинически выраженных аномалий в системе гемостаза.

Хотя в физиологических условиях  $\beta_2$ -GPI связывается с анионными фосфолипидными мембранами довольно слабо, при наличии анти- $\beta_2$ -GPI-антител образуется комплекс перекрестно связанных  $\beta_2$ -GPI и антител, который может обладать высокой способностью связываться с фосфолипидной мембраной (рис. 5.6). Эта высокая способность к связыванию может происходить из факта, что в комплексе перекрестно связанных  $\beta_2$ -GPI и соответствующих антител содержится 2 и более  $\beta_2$ -GPI молекул, би- и мультивалентно связанных с фосфолипидной мембраной. При образовании таких комплексов аффинность  $\beta_2$ -GPI к фосфолипидам увеличивается более чем в 100 раз. Тогда как мономерный  $\beta_2$ -GPI в физиологических концентрациях не способен эффективно конкурировать с факторами коагуляции или другими фосфолипид-связывающими протеинами (типа аннексина V) за анионные мембранные поверхности, комплекс  $\beta_2$ -GPI—антитело может конкурировать весьма успешно. Эти комплексы уменьшают количество анионных фосфолипидных поверхностей, необходимых для образования протромбиназного комплекса *in vitro*, и тем самым демонстрируют эффект ингибции фосфолипид-зависимых коагуляционных реакций *in vitro*.

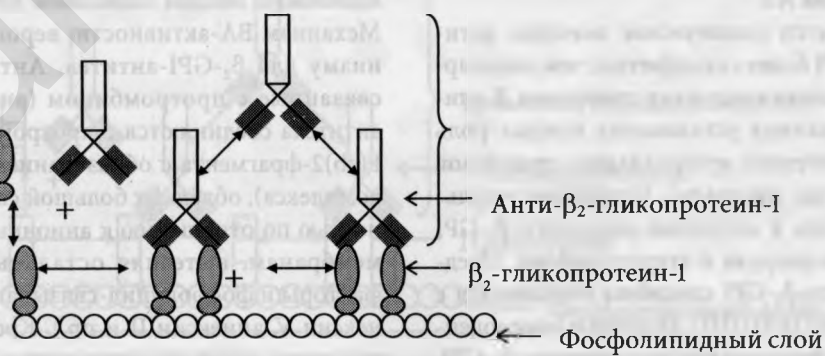


Рис. 5.6. Связывание антител к  $\beta_2$ -гликопротеину с фосфолипидной мембраной



Антитела к  $\beta_2$ -GPI могут проявлять видоспецифичность, т.е. они распознают человеческий  $\beta_2$ -GPI, но не распознают  $\beta_2$ -GPI других видов (бычий и т.д.), что существенно ограничивает использование ELISA-тестов с бычьим  $\beta_2$ -GPI в качестве антигена.

Существует также предположение, что анти- $\beta_2$ -GPI-антитела направлены исключительно против конформационных эпитопов, экспрессированных на  $\beta_2$ -GPI только тогда, когда последний связан с анионной фосфолипидной мембраной или другой отрицательно заряженной поверхностью.

Последние исследования показали, что рецепторами для связывания комплексов  $\beta_2$ -GPI—антитело к  $\beta_2$ -GPI могут быть аннексин V, на эндотелиальных клетках и моноцитах и апоER на тромбоцитах.

Открытие того факта, что апоER может функционировать как рецептор к комплексам  $\beta_2$ -GPI—антитело к  $\beta_2$ -GPI, позволяет объяснить некоторые нетромботические проявления АФС. АпоER относится к семейству рецепторов ЛПНП. Было обнаружено, что большинство, если не все рецепторы этого семейства, способны играть роль рецепторов к комплексу  $\beta_2$ -GPI—антитело к  $\beta_2$ -GPI. Различные типы рецепторов семейства рецепторов ЛПНП присутствуют практически на всех клетках. Таким образом, взаимодействие комплекса  $\beta_2$ -GPI—антитело к  $\beta_2$ -GPI с ними приводит к эффектам, специфичным именно для данного типа клеток. Возможно, именно этим взаимодействием можно объяснить нетромботические эффекты АФА, например связанные с воздействием на нейроны и другие клетки, что требует дальнейшего изучения. Существует предположение, что такое взаимодействие с апоER приводит к смещению баланса гемостаза в сторону состояния гиперкоагуляции. У пациентов с циркулирующей антител к  $\beta_2$ -GPI наблюдается фосфорилирование рецепторов апоER, фосфорилирование MAPK38, что приводит к активации синтеза тромбоспандина А2.

Активно изучается клиническое значение анти- $\beta_2$ -GPI. Анти- $\beta_2$ -GPI более специфичны, чем антикардиолипины в отношении развития тромбозов. В клинических исследованиях установлена важная роль анти- $\beta_2$ -GPI в патогенезе артериальных тромбозов (инфаркта миокарда, инсульта). Подобные результаты стали стимулом к изучению роли анти- $\beta_2$ -GPI в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза. Предполагается, что анти- $\beta_2$ -GPI способны связываться с окисленными ЛПНП (оЛПНП). Подобное взаимодействие может иметь физиологическое значение:  $\beta_2$ -GPI, связывая высокоатерогенные, нестабильные ЛПНП,

обладающие высоким провоспалительным потенциалом, способствуют ускорению клиренса частиц окисленных липопротеинов. Однако в условиях постоянной активации оксидативного стресса, которая наблюдается при СКВ и АФС, этот механизм может потерять физиологическое значение и стать проатерогенным. Антитела к комплексу  $\beta_2$ -GPI—оЛПНП взаимодействуют с Fc $\gamma$ -рецепторами макрофагов и стимулируют накопление липидов в макрофагах и образование атеросклеротической бляшки. Интересно, что у пациентов с АФС и артериальными тромбозами в анамнезе анти- $\beta_2$ -GPI к оЛПНП выявляются значительно чаще (в 38%), чем у пациентов, имеющих АФС с ВТ в анамнезе. В последнее время в патогенезе тромботических осложнений при АФС выявлена роль анти- $\beta_2$ -GPI не только классов IgG и IgM, но и класса IgA [Cojocaru I.M. et al., 2003]. Таким образом, у пациентов с подозрением на АФС при отсутствии ВА, антикардиолипинов, анти- $\beta_2$ -GPI классов IgG и IgM целесообразно определение анти- $\beta_2$ -GPI класса IgA.

**Антипротромбиновые антитела.** В 1959 г. Loeliger описал случай, когда ВА-активность была более выражена в смешанной плазме, чем в собственно плазме пациента. Автор отметил низкий уровень протромбина в плазме пациента. Эксперимент адсорбции плазмы пациента с BaSO<sub>4</sub> привел исследователя к мысли, что протромбин является необходимым кофактором для экспрессии ВА-активности. Идея, что протромбин и фосфолипиды (или только протромбин) — мишени для «антифосфолипидных» антител, до 1990 г. не находила широкого одобрения, пока не появилось несколько одновременных сообщений, что антитела могут быть направлены против  $\beta_2$ -GPI.

Антипротромбиновые антитела относятся к другой большой группе АФА и обнаруживаются у 50–90% АФА-негативных пациентов. Антипротромбиновые антитела составляют большую часть антител, объединяемых общим названием ВА у больных с АФС. Механизм ВА-активности, вероятно, подобен механизму для  $\beta_2$ -GPI-антител. Антитела, перекрестно связанные с протромбином (антипротромбиновые антитела соединяются с протромбином при помощи F(ab)<sub>2</sub>-фрагмента с образованием тримолекулярного комплекса), обладают большой связывающей способностью по отношению к анионным фосфолипидным мембранам, вытесняя остальные коагуляционные факторы и фосфолипид-связывающие протеины (аннексин V, аннексин II и пр.). Кроме того, возможно, что такие антитела могут напрямую взаимодействовать с протромбиновым комплексом или прямо



тормозить активацию протромбина в этих комплексах. В 1991 г. E. Vevers и соавт. показали, что феномен ВА может быть связан с наличием антител к комплексу протромбин—антифосфолипиды; кроме того, антипротромбиновые антитела тормозят активацию фактора X, осуществляемую при взаимодействии последнего с факторами Va и VIIIa и необходимую для превращения протромбина в тромбин. У большинства пациентов феномен ВА обусловлен наличием антител к  $\beta_2$ -GPI и антикардиолипинов. В то же время у 15% пациентов феномен ВА связан с циркулирующей антипротромбиновых антител.

Эпитопы, которые узнают антипротромбиновые антитела, еще не до конца изучены. Показано связывание антипротромбиновых антител с протромбином, протромбином-1 (карбоксилированным терминальным сегментом протромбина),  $\alpha$ -тромбином, фрагментом 1 (фрагмент распада протромбина). Однако взаимодействия антипротромбиновых антител с тромбином, иммобилизованным в составе тромба, обнаружено не было. Вероятно, это свидетельствует в пользу поли-/олигоклонального происхождения антипротромбиновых антител. В связи с тем, что N-концевая область молекулы протромбина гомологична участкам молекулы других витамин K-зависимых факторов, включая антикоагулянтные PC и PS, антитела к протромбину могут также перекрестно реагировать с этими факторами.

В 1980-е годы предпринималось множество исследований для выяснения патогенеза гипопротромбинемии у пациентов с ВА. Было установлено, что гипопротромбинемия — это результат ускоренного клиренса протромбин-антипротромбиновых комплексов из циркуляции. Хотя большинство антипротромбиновых аутоантител, вероятно, низкоаффинные, у небольшой группы пациентов ряд

исследователей обнаруживали высокоаффинные антипротромбиновые антитела. Такие пациенты с высокоаффинными антителами (в отличие от пациентов с низкоаффинными антителами и АФС) имели скорее тенденцию к кровотечениям, нежели к тромбозам. Это довольно интересная ситуация, когда аутоантитела с одинаковой специфичностью, но с разной аффинностью, могут иметь различные клинические эффекты.

Механизм развития тромбозов и осложнений беременности у пациентов с антипротромбиновыми антителами остается до конца не ясным. Показано, что антипротромбиновые антитела увеличивают продукцию тромбина на поверхности эндотелия. Такой эффект, возможно, обусловлен иммобилизацией протромбина на фосфолипидной поверхности мембран под действием антител к протромбину (рис. 5.7). Таким образом, антипротромбиновые антитела с ВА-активностью могут обладать протромботическими свойствами. В последних исследованиях было показано, что количество антител к  $\beta_2$ -GPI и протромбину не всегда коррелирует с вероятностью тромботических осложнений. Более того, антитела к протромбину обнаружили у совершенно здоровых людей. В связи с этим было предположено, что существует фракция т.н. *активных антител*, которые и определяют риск тромбозов. Для подтверждения этой гипотезы исследовали образцы плазмы 198 пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Исследование показало, что только антитела к  $\beta_2$ -GPI с ВА-активностью приводят к высокому риску тромботических осложнений. Связи антител к  $\beta_2$ -GPI без ВА-активности с тромботическими осложнениями отмечено не было. Также не выявили подобную связь по отношению к протромбиновым антителам. На основании этих данных для определения риска тромбозов наиболее

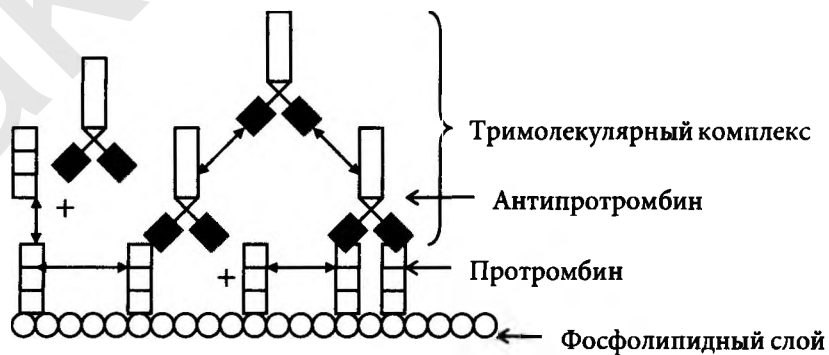


Рис. 5.7. Антитела к протромбину образуют с протромбином тримолекулярный комплекс на фосфолипидной мембранной поверхности

целесообразным считается определение как ВА, так и антител к  $\beta_2$ -GPI методом ELISA.

**Аннексин V.** В последнее время одна из ведущих ролей в патогенезе АФС отводится аннексину V. Аннексин V (антикоагулянтный плацентарный протеин-1, сосудистый антикоагулянт-альфа) обладает мощными антикоагулянтными способностями *in vitro*, основанными на высокой аффинности к анионным фосфолипидам и его способности «изолировать» коагуляционные факторы от фосфолипидных поверхностей. Идентичный протеин был получен из человеческой плаценты (плацентарный антикоагулянтный протеин-1) и кровеносных сосудов (сосудистый антикоагулянт-альфа). Различные аннексин-протеины стали часто обнаруживаться в других тканях. Уже идентифицировано по меньшей мере 27 аннексин-протеинов, большинство из которых выявлено в растущих клетках. Как правило, аннексины содержат два высокомолекулярных домена, каждый из которых содержит около 70 аминокислот. Уникальность каждого протеина состоит в структуре его аминотерминальной последовательности. Функции этих протеинов достоверно еще не установлены: последние исследования роли аннексин-протеина при АФС (когда аннексин V снижается) и при аномальной кровоточивости у группы больных с острой промиелоцитарной лейкемией (при которой аннексин II повышается) позволили выделить новый класс заболеваний с условным названием «аннексинопатии».

Аннексин V обладает мощной антикоагулянтной способностью *in vitro* и значительно пролонгирует фосфолипид-зависимые реакции коагуляции. Причина антикоагуляционного эффекта заключается в способности белков вытеснять протеины коагуляции

с фосфолипидных поверхностей. Представляет интерес гипотеза, согласно которой аннексин V формирует гроздь на «незащищенных» фосфолипидах. Такое «гроздеобразование», вероятно, функционально важно, поскольку оно формирует протективный щит из аннексина V на фосфолипидной поверхности, который блокирует способность фосфолипидов к реакциям коагуляции.

Унифицированная гипотеза АФА-опосредованных тромбозов, предложенная Rand и соавт., подразумевает разрушение аннексин V-щита.

Тромбофилия развивается вследствие уменьшения аннексина V на апикальной поверхности плацентарного трофобласта и сосудистых эндотелиальных клеток, когда эти клетки вступают в контакт с текущей кровью. Этот мощный антикоагулянтный протеин играет тромборегуляторную роль на участке контакта сосуда и крови и защищает анионные фосфолипиды (которые в противном случае служат как эффективные кофакторы для образования комплекса коагуляционных факторов) от соучастия в коагуляционных реакциях (рис. 5.8).

АФА, связываясь с высокой аффинностью с фосфолипидами, или протеин-фосфолипидными комплексами, которые могут содержать  $\beta_2$ -GPI, протромбин или другие протеиновые кофакторы, влияют на способность аннексина V закрывать поверхность и, следовательно, усиливают способность фосфолипидов к коагуляционным реакциям.

Аннексин V, покрывающий фосфолипидную поверхность в виде ковра и защищающий фосфолипиды от возможности любых коагуляционных реакций, вытесняется АФА, которые высокоаффинны вследствие формирования бивалентных комплексов с  $\beta_2$ -GPI на

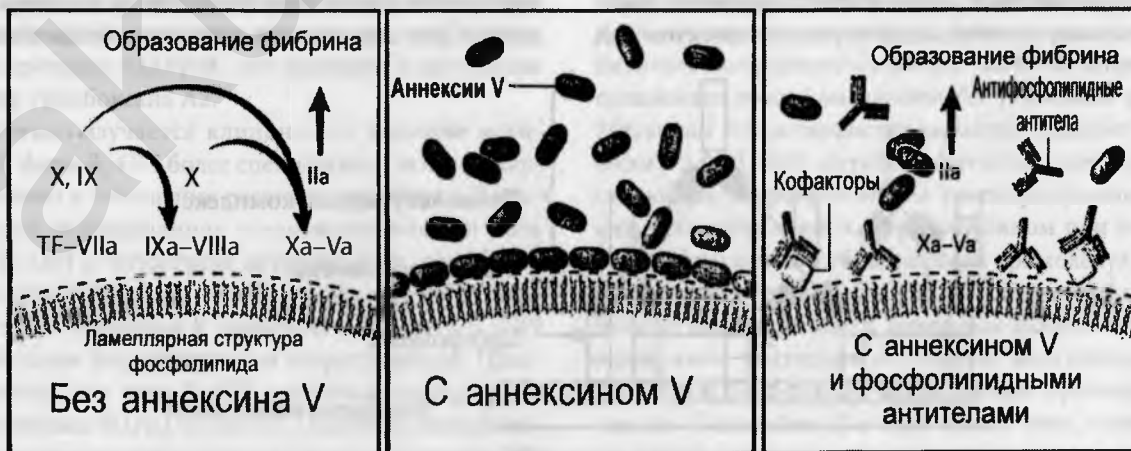


Рис. 5.8. Механизм повреждения антикоагулянтной функции аннексина V антифосфолипидными антителами

поверхности фосфолипидной мембраны [Jacob H. et al., 1999]. Антитела, связывающиеся с этой тромбогенной поверхностью на месте случайных выступов, влияют на формирование щита и обнажают на окружающей поверхности повышенное количество фосфолипидов, готовых начать коагуляционные реакции.

АФА-опосредованное усиление связывания протромбина с тробобластом в присутствии аннексина V, вероятно, происходит также подобным образом.

#### 5.5.2.2. Роль эндотелия в патогенезе тромбофилии при АФС

Эндотелий играет важную роль в регуляции системы гемостаза (табл. 5.13).

В связи с этим возникла гипотеза о том, что он может служить мишенью для АФА. В экспериментах было отмечено, что ВА-положительная плазма способна подавлять продукцию простациклина эндотелиальными клетками (ЭК), а также вызывать дисбаланс между эндотелиальным простагландином I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) и тромбоцитарным тромбоксаном A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). Более того, большая часть исследований показала, что АФА связывается с ЭК. Антитело-ЭК-опосредованное повреждение и активация ЭК идентифицированы как значительный потенцирующий фактор, который может участвовать в патогенезе тромбозов у пациентов с АФА. Превращение нормального антитромботического статуса эндотелия в протромботический

статус может быть первичным патофизиологическим моментом в приобретенном гиперкоагуляционном состоянии при АФС. Некоторые данные свидетельствуют о том, что активация ЭК АФА происходит путем повышения экспрессии эндотелиально-клеточных молекул адгезии. В то же время молекулярная адгезия способна сама по себе активировать лейкоциты, активированные моноциты также могут проявлять прокоагулянтную активность. N. Del Papa и соавт. (1995) первыми продемонстрировали, что АФА или анти-β<sub>2</sub>-GPI-антитела повышают экспрессию молекул адгезии, и этот эффект прямо зависит от связывания с АФА и IL-1α, с индукцией IL-6 вместе с продуцированием IL-1β, который, с другой стороны, повышает экспрессию молекул адгезии.

Несмотря на некоторые общие свойства, ЭК микро- и макрососудов имеют фенотипические и функциональные различия. Соответственно, ЭК отвечают по-разному на одинаковые эндогенные и экзогенные влияющие агенты в разных отделах сосудистого дерева. В связи с этим возникает вопрос: является ли эндотелиальная активность в ответ на анти-β<sub>2</sub>-GPI-аутоантитела феноменом, ограниченным эндотелием крупных венозных сосудов, или это также характерно для ЭК микроциркуляции? Такой вопрос весьма важен для АФС, где микроваскулярные тромбозы возможны при вовлеченности в процесс крупных сосудов. Показано, что анти-β<sub>2</sub>-GPI-антитела реагируют как с ЭК микрососудов мозга (МСМ), так и с ЭК

Таблица 5.13

Механизмы, обеспечивающие про- и антикоагуляционную активность эндотелия

Механизмы	Эффект	
	антикоагуляционный	прокоагуляционный
Воздействие на плазматические факторы	Гликозаминогликан/АТ III TFPI Тромбомодулин	Образование связей для факторов IX/IXa, X/Xa, XII, калликреина Клеточный фактор Рецепторы для тромбина, протеина C/APC
Активация тромбоцитов	Простациклин NO АДФаза	Фактор фон Виллебранда PAF Фибриноген Факторы V, XI
Фибринолиз	t-PA u-PA u-RAR, плазминоген, аннексин	PAI-1, PAI-2 Ингибитор протеина C TAFI
Регуляция сосудистого тонуса	NO Простациклин	Тромбоксан Эндотелин-1

*Примечание:* АДФаза — аденозиндифосфатаза; АТ III — антитромбин III; APC — активированный протеин C; NO — оксид азота; PAI-1, -2 — ингибиторы активатора плазминогена-1, -2; PAF — фактор активации тромбоцитов; TAFI — тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза; TFPI — ингибитор пути тканевого фактора; t-PA — тканевой активатор плазминогена; u-RAR — урокиназный рецептор ретиноевой кислоты.

умбиликальной вены человека (HUVES) [Meroni P.L. et al., 2001]. Более того, связывание было больше при низких концентрациях анти- $\beta_2$ -GPI AT с МСМ, чем с HUVES, что позволило предположить высокие количества  $\beta_2$ -GPI в мембранах ЭК МСМ. При инкубации с анти- $\beta_2$ -GPI-AT и в HUVES, и в МСМ активировались клетки и повышались экспрессия молекул адгезии и секреция IL-6. При экспериментах с линией ЭК микрососудов кожи результаты были подобны итогам с МСМ. Все эти данные подтверждают общий способ реактивности ЭК как в микро-, так и макрососудах при АФС в соответствии с клиническими сосудистыми проявлениями этого заболевания.

Васкулопатия при АФС характеризуется отсутствием депозиции IgG и клеточной инфильтрации, которые обычно обнаруживают при системных аутоиммунных васкулитах. Основными патологическими изменениями здесь отмечаются ангиоматоз, микротромбозы, дистрофия ЭК, некроз и десквамация ЭК, пролиферация клеток интимы, отек и плазменное пропитывание вещества базальной мембраны.

К основным механизмам патогенеза тромбофилии при АФС, связанным с повреждением функции эндотелия, относятся следующие.

1. Подавление синтеза ЭК простаглицина — наиболее мощного естественного ингибитора агрегации тромбоцитов и вазодилататора, что, в свою очередь, ведет к гиперагрегации и спазму сосудов.
2. Снижение активности AT III. Считается, что АФА способны «узнавать» гепарин, гепарансульфат или их связь с  $\beta_2$ -GPI таким образом, что блокируют активацию AT III.

3. Повреждение мембран ЭК с экспозицией анионных фосфолипидов и индукция синтеза TF [Amengual O. et al., 1998]. Далее циркулирующих  $\beta_2$ -GPI может связываться с экспонированными анионными фосфолипидами, в свою очередь, АФА соединяются с этим комплексом, что индуцирует дальнейшее повреждение. Кроме того, активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах фактор фон Виллебранда (vWF) и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови.
4. Образование антиэндотелиальных антител.
5. Формирование провоспалительного фенотипа эндотелия. Взаимодействие АФА с эндотелием приводит к активации ЭК, что проявляется в увеличении экспрессии молекул адгезии (E-селектина, интерцеллюлярной и сосудистой молекул адгезии-1 — ICAM-1, VCAM-1), продукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, IL-1 $\beta$ , IL-6). Цитокины, в свою очередь, активируют адгезию лейкоцитов, что способствует дальнейшему прогрессированию процессов воспаления и коагуляции.

**Тромбиновый парадокс.** На первый взгляд непросто понять, каким образом ингибция формирования тромбина может приводить к тромбозам. Однако исследования последних лет показали, что низкие дозы тромбина преимущественно активируют РС.

Так называемый тромбиновый парадокс связан с тем, что тромбин обладает и анти-, и протромботическими свойствами в системе гемостаза (табл. 5.14). При низких концентрациях тромбина наблюдается

Таблица 5.14

## Эффекты тромбина

Эффект	
протромботический	антитромботический
Активация протеинов коагуляционного каскада (FV, VIII, VII, XI)	Стимуляция синтеза простаглицина ЭК и активированными тромбоцитами
Активация и превращение растворимого фибриногена в фибрин	Стимуляция синтеза ЭК t-PA
Активация фибрин-стабилизирующего фактора в FXIIIa и стабилизация фибринового матрикса	Стимуляция синтеза NO ЭК — мощного вазодилататора и ингибитора тромбоцитов
Активация ингибитора фибринолиза (TAFI)	Связывание с тромбомодулином и активация РС с образованием APC — важнейшего антикоагулянта
Активация тромбоцитов с высвобождением субстанций с прокоагулянтной активностью. Стимуляция секреции vWF поврежденными ЭК	—

преимущественно активация PC. В этот момент тромбин — антитромботический агент. Когда формируется больше тромбина, фибриноген превращается в фибрин, а FVa и FVIIIa активируются: тромбин проявляет протромботические свойства. Кроме того, когда формируются большие количества тромбина, тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (ТАФИ) и фактор XIII активируются, приводя к антифибринолитическому ответу.

Гипотеза, объясняющая протромботическое действие АФА, вытекает из хорошо известных прямых эффектов на формирование тромбина. Низкие концентрации APC циркулируют в крови здоровых людей. Это поддерживает исходную активацию PC и, таким образом, низкие уровни формирования тромбина. Гипотетически наличие АФА ингибирует эти низкие уровни формирования тромбина и снижает уровни циркулирующего APC. После повреждения сосудистой стенки уровень циркулирующего APC недостаточен для предупреждения неконтролируемого образования тромба, и гемостатический баланс смещается в протромботическую сторону [Ieko M. et al., 1999].

АФА обладают способностью ингибировать систему PC несколькими путями. Так, они ингибируют:

- 1) формирование тромбина, активатора PC (тромбиновый парадокс);
- 2) активацию PC через влияние на тромбомодулин (антитела к тромбомодулину);
- 3) APC-активность (приобретенная APC-R), что может достигаться через:
  - ингибицию сборки протеинов комплекса PC на анионных поверхностях фосфолипидных матриц;
  - прямую ингибицию APC-активности;
  - ингибицию кофакторов Va и VIIIa;
- 4) уровни PC и/или PS (приобретенный PC-/PS-дефицит).

Тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов, считается одним из основополагающих механизмов АФС. Механизм развития иммунной тромбоцитопении при АФС можно представить следующим образом.

1. После слабой активации тромбоцитов (в результате уже имевшего место тромбоза в анамнезе, при вирусной и бактериальной инфекции и пр.) отрицательно заряженные фосфолипиды экспонируются на поверхности тромбоцитов.
2. Фосфолипид-связывающие протеины, такие как, например,  $\beta_2$ -GPI, слабо соединяются

с отрицательно заряженными фосфолипидами, представленными на тромбоцитарной поверхности, образуя антигенную мишень.

3. АФА стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между Fc $\gamma$ RII-рецептором и своей Fc-частью.
4. Большая занятость Fc $\gamma$ RII-рецептора приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов в результате сигнал-обусловленной мобилизации кальция из тубулярной системы в цитоплазму и активации фосфолипазы A<sub>2</sub>, что способствует запуску арахидонового каскада с образованием значительных количеств TxA<sub>2</sub>. Последний обуславливает развитие интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, ведет к нарушениям в микроциркуляции.

### 5.5.2.3. Взаимодействие АФА с тромбоцитами

Тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов, считается одним из основополагающих механизмов АФС. Наличием тромбоцитарных тромбов у больных с АФС объясняется «белый сгусток», который хирурги нередко обнаруживают у больных с АФС.

Участие тромбоцитов в качестве мишени для циркулирующих АФА в условиях АФС в настоящее время уже не вызывает сомнений. Участвуя в процессах адгезии и агрегации, тромбоциты претерпевают ряд изменений, включая изменение формы, выделение гранул и разупорядочивание внутренних мембранных фосфолипидов и протеинов с трансформацией их в высокоэффективную прокоагулянтную поверхность.

Идентификация маркеров активации тромбоцитов у большинства пациентов с АФС выявляет нарушенную регуляцию эйкозаноидов: ингибицию синтеза простаглицлина и/или повышение продукции тромбоксана тромбоцитами. Ряд исследований демонстрирует повышение CD62p (P-селектина) и количества микрочастиц тромбоцитов, подтверждая усиление активации тромбоцитов *in vivo* у больных с АФС [Joseph J. et al., 1998].

Теоретически существует несколько механизмов, объясняющих действие АФА на гемостаз. АФА могут прямо ингибировать ферментативную или кофакторную функцию гемостаза, действуя как блокирующие агенты. Они способны связывать жидкофазные протеиновые агенты гемостаза и затем снижать уровни

антигенов через клиренс с иммунными комплексами. Не исключено и формирование АФА и их антигенами иммунных комплексов, имеющих свойство депонироваться в кровеносных сосудах, приводя к воспалениям и повреждению ткани. АФА могут приводить к дерегуляции антиген-фосфолипид-связывания и, как следствие, к перекрестному связыванию антигенов с мембраной. АФА способны запускать клеточно-опосредованные процессы через перекрестно связанный с поверхностью клетки антиген или рецепторы клеточной поверхности. Некоторые характеристики АФА (концентрация, класс/подкласс, валентность, аффинность или заряд) и некоторые другие свойства антигенов (концентрация, размер, валентность, размещение или заряд) теоретически могут влиять на эффекты аутоантител, наблюдаемые *in vivo*.

Как уже рассматривалось ранее, нормальные мембраны тромбоцитов имеют четкую фосфолипидную асимметрию. Внешний слой мембраны богат холин-фосфолипидами, тогда как аминофосфолипиды локализованы на внутреннем слое. Так, в спокойных тромбоцитах ФС преимущественно локализуется в цитоплазматическом листке мембраны тромбоцитов, тогда как в тромбоцитах, подвергшихся активации, теряется физиологическая фосфолипидная асимметрия и повышается экспозиция анионных фосфолипидов (в основном ФС) снаружи клеточной мембраны. В процессе активации тромбоцитов происходит быстрое перемещение фосфолипидов с листка на листок мембраны — Flip-Flop-эффект (флип-флоп, рус. шлёп-шлёп). Кроме того, при активации тромбоцитов обнажение анионных фосфолипидов сочетается с выделением прокоагулянтных микровезикул. Наружная экспрессия фосфолипидов на мембране тромбоцитов зависит от типа активатора тромбоцитов, наиболее мощный — кальций-ионофор. Некоторые исследования показали, что АФА могут связываться с поверхностью тромбоцитов, и это связывание выше у активированных или поврежденных тромбоцитов, чем у спокойных.

Мембраны активированных тромбоцитов — важный источник отрицательно заряженных фосфолипидов, обеспечивающих каталитическую поверхность для взаимодействия факторов коагуляции. Способность тромбоцитов поддерживать теназную и протромбиназную активности (а также активность РС) коррелирует с проявлением асимметрии фосфолипидов мембраны тромбоцитов. Связываясь с фосфолипид-поверхностью, АФА могут влиять на сборку протромбиназного активационного комплекса (фак-

торы Ха, Va, фосфолипиды и Са) на тромбоцитарной прокоагулянтной поверхности или снижать связывание протромбина с другими факторами. Связывание АФА (по меньшей мере некоторых из них с ВА-активностью) с фосфолипидами приводит к снижению пика протромбиназной активности. Этот эффект может ингибироваться наличием фосфолипидов, причем зависит больше от их количества, чем от вида.

Взаимодействие тромбоцитов с АФА возможно по меньшей мере тремя разными путями:

- 1) иммуноглобулины могут связываться через Fab-фрагменты со специфическими тромбоцитарными антигенами (или с другими антигенами, депонированными на тромбоцитах) путем классической антиген-антитело реакции;
- 2) иммунные комплексы способны соединяться с тромбоцитами через Fc $\gamma$ RII-рецепторы;
- 3) АФА, подобно другим иммуноглобулинам, могут связывать тромбоциты неспецифическим способом через механизм, не охарактеризованный в достаточной мере, но, вероятно, связанный с повреждением тромбоцитарной мембраны. Последний механизм (неспецифическое связывание), видимо, не обладает патологической ролью в АФС-тромбозах.

В настоящее время идентифицировано три семейства Fc $\gamma$ R-молекул (RI, RII, RIII), которые содержат несколько аллельных вариантов. Fc $\gamma$ R-молекулы, присутствующие на тромбоцитах, представлены только Fc $\gamma$ RII. Fc $\gamma$ RII обнаружены также на моноцитах, нейтрофилах и обладают низкой аффинностью к Fc-порции мономерных IgG, но высокоаффинны к Fc-порции IgG в иммунных комплексах или IgG, связанных с антигеном на поверхности тромбоцита. Активация Fc $\gamma$ RII-рецептора приводит к активации тромбоцита и выделению гранул. Эти рецепторы реагируют лучше с подклассами 1 и 3 Ig человека.

Наиболее интересную гипотезу относительно активности  $\beta_2$ -GPI, связывания АФА с тромбоцитами и активации тромбоцитов предложили J. Arnout и J. Vermilen. Согласно этой гипотезе, небольшая предварительная активация тромбоцитов, продуцируемая физиологическими или патологическими состояниями, приводит к экспрессии фосфолипидов на поверхности тромбоцитов. Это — инициальное необходимое условие для дальнейшей активации тромбоцитов.

Тромбоцитопения при АФС считается по своей сути тромбоцитарной и иммунной по механизму развития. Механизмы иммунных тромбоцитопений при различных патологических состояниях во многом



схожи и, возможно, универсальны: это относится в первую очередь к гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ II). Основной момент патогенеза — возможность взаимодействия FcγRII-рецептора тромбоцита с Fc-частью антитела, что ведет к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов с реакцией освобождения и гиперагрегацией. Однако прямое взаимодействие FcγRII-рецептора с Fc-частью антитела невозможно: необходим «посредник», выступающий в качестве антигенной мишени для антитела и локализованный на поверхности тромбоцита. Только после связи антитела с антигенной мишенью на поверхности тромбоцита становится возможным взаимодействие между FcγRII-рецептором тромбоцита и Fc-частью антитела. При различных патологических состояниях, сопровождаемых иммунной тромбоцитопенией (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, АФС и пр.), антигенные мишени, равно как и антитела, различны. Так, при ГИТ в качестве антигенной мишени выступает комплекс гепарин—фактор 4 тромбоцитов (PF4), при АФС же — комплекс между сывороточным белком-кофактором ( $\beta_2$ -GPI, протромбин, возможно, другие белки) и отрицательно заряженными фосфолипидами.

После слабой активации тромбоцитов (в результате уже имевшего место тромбоза в анамнезе, при вирусной и бактериальной инфекции и пр.) отрицательно заряженные фосфолипиды экспонируются на поверхности тромбоцитов.

Фосфолипид-связывающие протеины, такие как, например,  $\beta_2$ -GPI, слабо связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами, представленными на тромбоцитарной поверхности, образуя антигенную мишень.

АФА стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между FcγRII-рецептором и своей Fc-частью.

Большая занятость FcγRII-рецептора приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов в результате сигнал-обусловленной мобилизации кальция из тубулярной системы в цитоплазму и активации фосфолипазы A2, что ведет к запуску «арахидонового каскада» с образованием значительных количеств TxA2, ведущих к интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, к нарушениям в микроциркуляции. Агрегация тромбоцитов, в свою очередь, сопровождается реакцией освобождения из них биологически активных веществ, также оказывающих влияние

на агрегацию тромбоцитов и микрочастиц-дериватов с прокоагулянтной активностью. Реакция освобождения происходит при мобилизации кальция в цитоплазму в необходимых для этого количествах. В процессе реакции высвобождения из тромбоцитов выделяются ADF и TxA2, серотонин, которые сами по себе вызывают дальнейшую активацию тромбоцитов с гиперагрегацией и вазоконстрикцией, а также фактор PF4,  $\beta$ -тромбоглобулин (ингибирует действие простаглицина — важнейшего естественного антиагреганта), фактор роста, vWF, фибронектин, тромбоспондин, а также лизосомальные ферменты.

Следует отметить, что регулятором внутритромбоцитарных реакций считается циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), от которого зависит переход кальция из цитоплазмы в тубулярную систему.

Как упоминалось, АФА, связанные с тромбоцитарными мембранами, также могут проявлять свои эффекты через активацию комплемента. Так, у пациентов с АФС и церебральной ишемией выявлено повышение уровней инaktivированного терминального мембраноатакующего комплекса комплемента (C5b-9). Эти данные подтверждают возможную роль активации комплемента в патофизиологии АФС. Известно, что C5b-9 может быть причиной активации тромбоцитов. Более того, комплемент, активированный при наличии АФА, связанных с отрицательно заряженными фосфолипидами, может стать причиной активации тромбоцитов и в ряде случаев их деструкции.

Согласно рассмотренному ранее, предложенная гипотеза Арно о FcγRII-опосредованной активации также применима к комплемент-опосредованной активации тромбоцитов при АФС. Первое, необходима инициальная активация тромбоцитов (например, при небольшом локальном повреждении сосуда). Затем отрицательно заряженные фосфолипиды появляются на малой площади поверхности тромбоцитов, и АФА могут связываться с этими фосфолипидами или протеинами, соединенными с этими фосфолипидами. АФА, фиксированные на поверхности тромбоцитов, способны индуцировать активацию комплемента FcγRII независимым путем, приводя к большей активации тромбоцитов. Дополнительно действие C5b-9 может повышать миграцию ФС через слои мембраны тромбоцита, приводя к усилению связывания с АФА, формируя порочный круг.

Помимо протромботических эффектов АФА в отношении эндотелиоцитов и тромбоцитов, важную роль в патогенезе тромбофилии при АФС играют взаимоотношения АФА с другими клетками. К этим



клеткам, с которыми АФА связываются через  $\beta_2$ -GPI (а возможно, и через другие кофакторы), относятся нейтрофилы, моноциты и клетки трофобласта.

В 1994 г. J. Arvieux и соавт. впервые описали  $\beta_2$ -GPI-опосредованное связывание анти- $\beta_2$ -GPI-антител с ВА-активностью с нейтрофилами человека, что сопровождалось активацией и адгезией к эндотелиальному монослою. Помимо этого был отмечен протеолитический кливаж (отщепление) гепарансульфата от эндотелиальной мембраны. Наблюдаемые эффекты также зависели от связывания антител с Fc $\gamma$ RII-рецепторами нейтрофилов. Авторы сделали заключение, что взаимодействие между нейтрофилами и эндотелиальными клетками в присутствии АФА ведет к протромботическим эффектам.

Аутоантитела при АФС способствуют и индукции TF-экспрессии на моноцитах. Поскольку моноциты также располагают Fc $\gamma$ RII-рецепторами, возможно, что взаимодействие АФА с этими клетками также происходит за счет «оккупации» этих рецепторов. В качестве альтернативы, возможно, в этот процесс способна вовлекаться система комплемента, так как известно, что C5a индуцирует экспрессию TF на моноцитах.

#### 5.5.2.4. Апоптоз и АФА

В последние годы появились данные о потенциальной роли апоптоза в патогенезе АФС и многих системных аутоиммунных заболеваний. Универсальным условием для апоптоза считается раннее перераспределение фосфолипидов мембран клеток или, иначе, т.н. потеря асимметрии фосфолипидных мембран. В физиологических условиях имеет место асимметрия фосфолипидных мембран, которая заключается в том, что отрицательно заряженные фосфолипиды локализованы на внутреннем листке плазматической мембраны, в то время как на наружной — нейтральные и положительно заряженные. После индукции апоптоза фосфатидилсерин, главный мембранный анионный фосфолипид, перемещается с внутреннего слоя клеточной мембраны на внешний. Эта потеря мембранной асимметрии является очень ранней, характерной чертой клетки, подвергающейся апоптозу, и предшествует «пузырению» мембраны и конденсации хроматина.

Существуют по крайней мере два механизма, приводящие к потере мембранной асимметрии в ходе апоптоза. В нормальных условиях мембранная асимметрия фосфолипидов поддерживается амино-

фосфолипидной транслоказой. Этот фермент способствует транслокации ФС и на поздних стадиях фосфатидилэтаноламина (ФЭ) с внешней на внутреннюю поверхность клеточной мембраны АТФ-зависимым способом.

Ограниченные способности этого фермента подтверждают, что его главная роль состоит скорее в сохранении асимметрии липидов: ингибция этой транслоказы в нормальных клетках не приводит к значительным потерям асимметрии. Итак, хотя апоптоз ассоциируется с разрегулированием активности аминофосфолипидной транслоказы, выглядит весьма маловероятным, что ингибция только этой транслоказы ведет к «переходу» фосфолипидов на внешний листок мембраны. Апоптоз также способствует активации неспецифической липидной скрамблазы, что приводит к двунаправленному трансмембранному движению всех классов липидов. Этот феномен скрамблинга (перемешивания) мембранных липидов имеет место и при активации тромбоцитов и эритроцитов.

Экспозиция ФС на поверхности активированных тромбоцитов важна для осуществления нормального гемостаза, о чем свидетельствует факт, что при синдроме Скотта, характеризующемся снижением PS-экспозиции, имеет место кровоточивость.

Вдобавок к своему прямому прокоагулянтному потенциалу в теназных и протромбиназном комплексах, ФС играет важную роль в инициальной фазе коагуляции, увеличивая каталитическую эффективность комплекса тканевой фактор—фактор VIIa. ФЭ также может участвовать в этой реакции при уменьшении запаса ФС.

Другое следствие экспозиции ФС и, возможно, ФЭ — развитие аутоиммунного ответа. В результате экспериментов апоптозные клетки показывают себя как первичные антигенные и иммуногенные источники, а аномалии при распознавании апоптозной клетки в начале или ходе процесса апоптоза приводят к немедленной индукции аутоиммунного процесса.

Удаление апоптозных клеток из организма осуществляется макрофагами. При активации макрофага в процессе иммунного ответа происходит выброс TNF- $\alpha$  — мощного активатора тромбопластина, также мощного активатора свертывания. Макрофаг распознает апоптозную клетку тремя способами, причем тип распознавания зависит от вида клетки и от стадии процесса.

При 1-м типе взаимодействие макрофага и апоптозной клетки происходит через представленные на

мембране в норме N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин и галактозу, что позволяет им связываться с лектинами макрофагов.

При 2-м типе взаимодействия тромбоспондин, который синтезирует и выбрасывает в микроокружение макрофаг, скрепляет апоптозную клетку и макрофаг через  $\alpha_4\beta_3$ -интегриновые рецепторы макрофага.

Третий путь имеет наибольшее отношение к АФС, он связан с переходом мембранного ФС с внутренней поверхности мембраны клетки на наружную в самом начале процесса апоптоза. Специфические рецепторы макрофагов распознают этот анионный фосфолипид, что позволяет им вступать в реакцию с апоптозной клеткой.

Однако при распознавании апоптозной клетки могут происходить ошибки. Как уже отмечалось, апоптоз характеризуется усилением процессов образования радикалов кислорода, наиболее активным из которых считается гидроксирадикал, способный напрямую повреждать макромолекулы, включая ДНК, протеины и липиды клеточной мембраны. Радикалы кислорода могут модифицировать как сами по себе фосфолипиды, так и конструкцию фосфолипид-протеинового комплекса двумя путями: прямой путь (через воздействие на аминокислоты  $\beta_2$ -GPI) и не прямой (за счет высокореактивных липидов и радикалов, полученных в результате перекисидации цепочек жирных кислот фосфолипидов). Чувствительность к перекисидации прямо пропорциональна количеству двойных карбоновых связей, т.е. количеству полиненасыщенных жирных кислот, которые являются излюбленными липидными мишенями для радикалов кислорода.

Модификации в результате воздействия радикалов кислорода на фосфолипиды и фосфолипид-протеиновые комплексы могут привести к образованию новых эпитопов, каждый из которых становится антигеном или иммуногеном. Однако новые анти- и иммуногены мембраны способны возникать не только в результате химических превращений в уже существующих эпитопах, но и в результате проявления критических эпитопов, в норме существующих внутри фосфолипидов и фосфолипид-протеиновых комплексов.

Итак, экспозиция анионных фосфолипидов, таких как ФС, на поверхности апоптозных клеток может приводить к специфическому взаимодействию с циркулирующими фосфолипид-связывающими протеинами (как  $\beta_2$ -GPI). Окислительные изменения на поверхности апоптозных клеток приводят к анти- и иммуногенности соединенного с фосфолипидом мем-

браны апоптозной клетки  $\beta_2$ -GPI. Таким образом, потенциальная антигенная мишень для АФА —  $\beta_2$ -GPI, связанный с апоптозной клеткой.

При большинстве патологических состояний апоптоз может возникать в разное время в клетках разного типа. Об этом свидетельствует состав мембранных микрочастиц, выделяемых при апоптозе, и в особенности мембранные антигены, обладающие тенденцией взаимодействовать с мембранными протеинами, имеющими сродство к ФС (включая  $\beta_2$ -GPI, протромбин, РС и PS, аннексины) или к ФЭ (кининогены). Разнообразие неопитопов, образующихся в результате присоединения этих протеинов, которые могут выступать в роли белков-кофакторов при АФС, вместе с разнообразием типов клеток объясняют гетерогенность фосфолипид-связывающих АФА. Следовательно, АФА могут указывать на наличие апоптоза. Некоторые АФА реактивны в отношении именно окисленных фосфолипидов.

Интересно, что те же самые факторы, которые указывались выше в качестве причины активации тромбоцитов при описании АФС, относятся также и к индукторам апоптоза (радиация, механическое повреждение, оксиданты, ксенобиотики, рецептор-медиаторные сигналы, TNF и ЛПНП, оксистеролы, аутоантитела, нуклеотиды, тепловой шок и пр.).

На основе всего рассмотренного ранее мы считаем, что возможно существование непосредственной связи между процессом апоптоза и АФА, и, с нашей точки зрения, это происходит следующим образом.

Аннексин V, который обладает высоким сродством к ФС и в то же время проявляет свойства естественного антикоагулянта, считается своеобразным маркером апоптоза и теперь широко используется как проба на апоптоз клеток.

В физиологических условиях аннексин V связывается с апоптозными клетками, на поверхности которых экспонирован ФС, образуя «протективный щит» и препятствуя тем самым связыванию факторов свертывания с фосфолипидной матрицей и возможному чрезмерному прокоагулянтному эффекту.

АФА имеют свойство образовывать бивалентные комплексы с  $\beta_2$ -GPI или другими белками-кофакторами, могут конкурировать с аннексином V за ФС. Нарушая «аннексиновый щит» они способствуют «обнажению» фосфолипидов на поверхности клеточной мембраны и делают ее доступной для факторов свертывания, провоцируя прокоагулянтный ответ.

С одной стороны, АФА как аутоантитела сами могут индуцировать усиление апоптоза, с другой —

возможно, при чрезмерной активации процесса апоптоза аннексыны не справляются с повышенными требованиями в связи с чрезмерной экстернализацией анионных фосфолипидов, в результате чего «незащищенные» фосфолипиды включаются в коагуляционный каскад. В свою очередь, активизация процесса апоптоза может вызывать увеличение образования АФА, тем самым замыкая порочный круг.

Таким образом, функция аннексыны V состоит в своеобразной «защите» системы гемостаза от возможных негативных результатов физиологического апоптоза.

В заключение следует отметить, что во многих случаях в основе образования аутоантител лежит нарушение процесса апоптоза на различных уровнях организации организма: от клеточного до системного. Упрощенно картина образования АФА следующая.

Нарушение апоптоза во время формирования иммунной реакции может привести к развитию иммунного ответа, направленного против фосфолипид-белкового комплекса. Снижение количества апоптотических процессов, которое наблюдалось в экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний, ведет к меньшей экстернализации анионного ФС. Во время реализации толерантности к собственным антигенам сниженное количество образованных фосфолипид-белковых комплексов, а также их неизбежная модификация и возможное нарушение фагоцитоза ведут к моноклональной активации Т- и В-лимфоцитов против этих эпитопов. Важно подчеркнуть, что необязательно появляются новые эпитопы, их должно быть просто меньше некой пороговой величины, при которой иммунная система распознает их как свои. Активация В-лимфоцитов ведет к генерации аутоантител, направленных против фосфолипид-белковых комплексов.

Может развиваться обратная картина — увеличенный уровень апоптоза. Это способствует повышению количества ФС и фосфолипид-белковых комплексов, а следовательно, большей их модификации с появлением новых, не известных иммунной системе, эпитопов. Макрофаги, не распознающие новые эпитопы, переключаются на путь иммунного фагоцитоза, что приводит к активации Т-лимфоцитов и генерации антифосфолипидных аутоантител.

Как только появляются первые АФА, и в том, и в другом случае формируется порочный круг: связываясь с неизменными новыми фосфолипид-белковыми комплексами на поверхности апоптотических клеток, они потенцируют формирование иммунной

реакции, а также сдвигают коагуляционный гомеостаз в прокоагулянтную сторону.

#### 5.5.2.5. Участие системы комплемента в патогенезе АФС

В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли процессов воспаления в патогенезе тромбозов и репродуктивных потерь, связанных с АФС. К одному из участков реакций воспаления относится система комплемента. Система комплемента представляет собой важнейший фактор гуморального иммунитета, в состав которой входят более 30 глобулинов плазмы крови. Система комплемента активируется при образовании комплекса антиген—антитело и призвана защитить организм от воздействия чужеродных агентов. Комплемент участвует в лизисе микробных и других клеток (например, опухолевых), анафилаксии; ряд его компонентов обладает хемотаксической активностью, активирует моноциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, способствует запуску провоспалительных реакций и формированию тканевых повреждений.

Механизм активации системы комплемента представляет собой каскад ферментативных реакций, подобный коагуляционному каскаду. Существуют классический и альтернативный пути активации комплемента. Оба эти пути заканчиваются активацией компонента C3, который, в свою очередь, активирует компонент C5. В результате на мембранной поверхности образуется мембраноатакующий комплекс C5b—C9, который повышает проницаемость мембраны и вызывает лизис клетки. Для активации комплемента по классическому пути необходимо образование комплекса антиген—антитело. К нему присоединяется компонент C1, который распадается на субъединицы C1q, C1r, C1s. Далее на мембране клетки или на бактериальной поверхности происходит последовательная реакция усиливающегося каскада. Под действием компонента C1s активируются компоненты C4, а затем C2 с образованием конвертазы компонента C3 — C4b2a. Кроме того, классический путь комплемента может активироваться под действием C-реактивного белка и сывороточного амилоида В при их взаимодействии с компонентами ядра клеток, подвергающихся процессам некроза или апоптоза.

Альтернативный путь активации комплемента не требует присутствия антитела. При этом активированные компоненты комплемента непосредственно связываются с патогеном. В физиологических условиях наблюдается постоянный спонтанный гидролиз

компонента С3. Продукт гидролиза С3b связывается на поверхности антигена с фактором В (протеином, гомологичным компоненту С2). Фактор D расщепляет фактор В с образованием конвертазы компонента С3 — С3bBb, которая стабилизируется при помощи фактора Р (пропердина).

Продукты протеолиза компонентов компонента (например, С3а, С3b, С5а, С5b) обладают высокой биологической активностью.

Компонент С3а — анафилотоксин — связывается с рецепторами на лейкоцитах и участвует в активации воспалительного каскада.

Продукты дальнейшего расщепления компонента С3b взаимодействуют с  $\beta_2$ -интегринами, присутствующими на поверхности лейкоцитов и участвующими в воспалительных и иммунных реакциях.

Компонент С5а — мощный хемоаттрактант и анафилотоксин — привлекает нейтрофилы и моноциты в зону воспаления, активирует ЭК. Действие компонента С5а опосредовано через его мембранный рецептор С5аR.

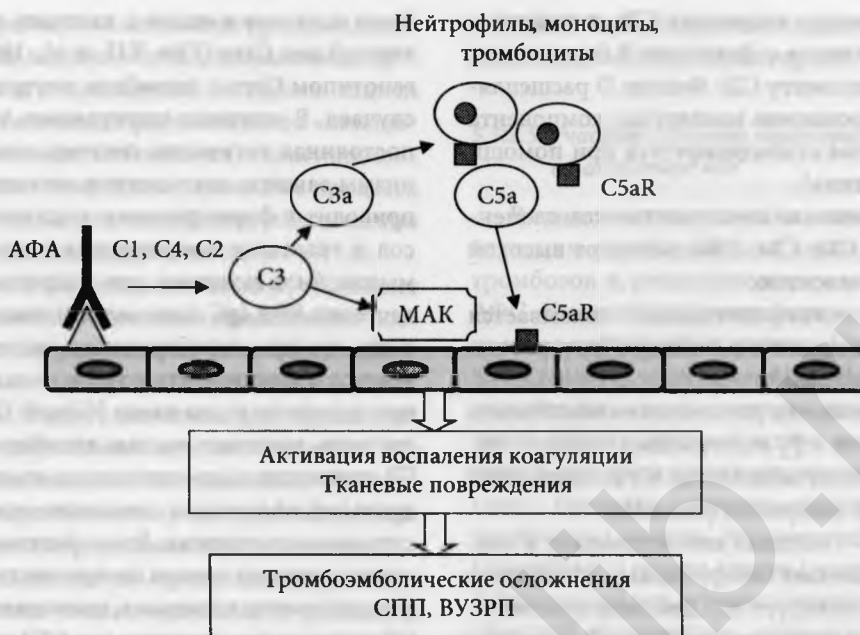
Существует целый ряд мембранных и плазменных регуляторов комплемента, предотвращающих разрушение собственных тканей организма под действием системы комплемента. К наиболее важным из них относятся факторы, способные инактивировать фактор С3, т.е. фактор, участвующий как в альтернативном, так и в классическом пути комплемента. Среди ингибиторов компонента С3 различают два мембранных протеина — фактор ускорения распада (DAF), который инактивирует конвертазу С3 и блокирует дальнейшую активацию комплемента, и мембранный кофакторный протеин (МСР), инактивирующий компоненты С3b и С4b. Протеин CD59 и PS ингибируют формирование мембраноатакующего комплекса. Кроме того, существуют плазменные ингибиторы комплемента, такие как С1-ингибитор, фактор Н (ингибирует С3) и С4-связывающий протеин.

**Участие системы комплемента в патогенезе синдрома потери плода при АФС.** Данные последних экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли системы комплемента в генезе репродуктивных потерь, развитии внутриутробной задержки развития плода, формировании тканевых повреждений. У мышей мембраноассоциированный белок Сггу является ингибитором комплемента и выполняет функцию, сходную с человеческими протеинами DAF и МСР, — инактивирует компоненты С3 и С4. Значение адекватного ингибирования системы комплемента для нормального течения беременности

было показано в опыте с мышами, имеющими неактивный ген Сггу [Kim Y.U. et al., 1995]. Эмбрионы с генотипом Сггу-/- погибали внутриутробно в 100% случаев. В условиях циркуляции АФА наблюдается постоянная активация системы комплемента, механизмы защиты оказываются несостоятельными, что приводит к формированию воспалительных процессов и тканевого повреждения у плода. В опытах на мышах было показано, что пассивный перенос человеческих АФА IgG вызывает активацию комплемента, тогда как при ингибировании системы комплемента удается предотвратить потери плода и внутриутробную задержку роста плода [Girardi O. et al., 2003]. Более того, введение мышам ингибиторов компонента С3 препятствовало отложению комплемента в децидуальной оболочке и позволяло предотвратить акушерские осложнения. Роль системы комплемента в генезе репродуктивных потерь подтверждается также в эксперименте с мышами, имеющими мутантный ген С3: несмотря на введение им АФА потерь плода или задержки роста плода у таких животных не наблюдалось [Holers V.M. et al., 2002]. Ведущую роль в развитии тканевых повреждений у плода может играть активация воспалительного ответа, который индуцируется в условиях активации лейкоцитов при взаимодействии компонента С5а со своими рецепторами С5аR на клеточной поверхности. Так, после введения АФА у погибших плодов выявляется массивная лейкоцитарная инфильтрация. Блокада рецепторов С5аR позволяет предотвратить осложнения беременности у мышей при введении АФА [Girardi G. et al., 2003].

Возможный патогенез репродуктивных потерь у пациенток с АФС можно представить следующим образом. В плацентарном кровотоке происходит активация системы комплемента под действием АФА. Компонент С5а способствует привлечению моноцитов, нейтрофилов, тучных клеток, из которых высвобождается большое количество медиаторов воспаления, включая хемокины, цитокины, протеолитические ферменты, свободные радикалы кислорода. Протеазы, секретируемые клетками воспаления, непосредственно расщепляют С5 и способствуют дальнейшей активации комплемента. В результате этих процессов происходит активация процессов воспаления, коагуляции и развитие тканевых повреждений плаценты и плода (рис. 5.9).

**Участие системы комплемента в патогенезе тромбозов при АФС.** Активация комплемента играет также роль в развитии тромбоземболических осложнений при АФС вследствие активации провоспалительного



**Рис. 5.9.** Участие системы комплемента в патогенезе осложнений АФС:

АФА — антифосфолипидные антитела; ВУЗРП — внутриутробная задержка роста плода; МАК — мембраноатакующий комплекс; СПП — синдром потери плода

и протромботического фенотипа. Так, компоненты комплемента C3a и C5a при взаимодействии со своими рецепторами могут активировать эндотелий как непосредственно, так и опосредованно за счет активации тромбоцитов и фагоцитов. У крыс блокада рецептора C5aR позволяла предотвратить тромбообразование и аккумуляцию лейкоцитов [Kondo S. et al., 2001]. C5a стимулирует экспрессию PAI-1 в тучных клетках и базофилах, выброс TNF- $\alpha$  из лейкоцитов, который активирует экспрессию TF на эндотелии и моноцитах, и наконец, C5a непосредственно активирует выброс TF из ЭК.

Таким образом, эффекты комплемента отражают тесную взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции.

Роль системы комплемента в развитии тромботических осложнений у пациентов с АФС подтверждается в ряде экспериментальных исследований. Так, у мышей с мутантным геном C5 введение АФА не вызывает развитие тромбофилии [Pierangel S.S. et al., 2003].

Мембраноатакующий комплекс также способен индуцировать провоспалительные и прокоагулянтные пути при взаимодействии с мембранными G-белками. Вероятно, большинство клеток организма в физиологических условиях устойчивы к литическому эффекту мембраноатакующего комплекса и большее значение

играет именно активация клеток (моноцитов, эндотелиоцитов), индуцированная мембраноатакующим комплексом. Как уже упоминалось выше, мембраноатакующий комплекс регулируется при помощи CD59. Было показано, что CD59 препятствует тромбообразованию на гломерулярном эндотелии, а после введения моноклональных антител к CD59 активируется образование мембраноатакующего комплекса и наблюдается формирование тромбоцитарных тромбов и отложение фибрина [Nangaku M. et al., 1998].

Хотя патогенетические механизмы АФС крайне разнообразны, система комплемента играет важную роль в развитии двух основных проявлений этого синдрома — тромботических осложнений и репродуктивных потерь. Ингибиторы системы комплемента показали свое положительное влияние в качестве профилактики тромбозов и потерь плода в условии эксперимента и, возможно, окажутся эффективными и у человека.

#### 5.5.2.6. Патогенез тромбоза при инфекционно-обусловленном АФС

На сегодняшний день доказано, что одним из стимулов, вызывающих аутоиммунную активацию системы иммунитета, является инфекционный фактор. Многие инфекции как острого, так и латентного

течения способствуют в организме возникновению тромбофилического состояния вследствие непосредственного поражения эндотелия сосудов (герпесвирусы, ВИЧ, аденовирус, вирусы гепатитов В и С и др.), развитию АФС (ВИЧ, вирусы гепатитов В и С, герпесвирусы, вирус кори, энтеровирусы и др.) и/или иммунологических патологий из-за нарушения синтеза цитокинов и активации  $\text{fg12}$  на эндотелии.

*Патогенез развития аутоиммунных состояний при инфекционном процессе может состоять из следующих звеньев.*

1. Прямого поражения микробами лимфоцитов или антиген-презентирующих клеток, ведущего к иммунному дисбалансу:
  - стимуляции экспрессии в норме неэкспрессированных (спрятанных) аутоантигенов;
  - стимуляции иммунитета против экспрессируемых, но в норме непатогенных аутоантигенов (например, против молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), протеина теплового шока и др.).
2. Непрямого влияния микробов (без поражения аутоиммунных клеток-мишеней):
  - поликлональной активации аутореактивных клеток или аутоантител под влиянием вирусного или бактериального антигена или суперантигена с образованием иммунных комплексов, нарушением элиминации аутоантигенов, нарушением генерации регуляторных Т-клеток с помощью антиген-представляющих клеток;
  - инфекционно-вызванных нарушений в цепи идиопатическо-антиидиопатического взаимодействия (антиидиопатический иммунитет к клеткам хозяина, которые взаимосвязаны с инфекционным агентом);
  - феномена молекулярной мимикрии между инфекционным агентом и клеткой хозяина.

В качестве *примера прямого воздействия инфекции* при развитии аутоиммунных болезней может служить развитие миокардита под влиянием вируса Коксаки В3. Непосредственное поражение кардиомиоцитов приводит к выставлению на поверхности мембран антигенных эпитопов, в норме недоступных для воздействия иммунной системы. В случае инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ), происходит непосредственное поражение им В-клеток через комплементарный рецептор 2-го типа (CD21), что вызывает поликлональную активацию В-клеток и развитие мононуклеоза. В дальнейшем эта инфекция может стать латентной и выявляться

внутри пораженных В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом и СКВ. Вирусы могут непосредственно вызывать нарушение регуляции молекул ГКГС и других иммунных молекул вне зависимости от цитокинов. Вирусы Коксаки В4 и эпидемического паротита становятся причиной поражения  $\beta$ -клеток в культуре поджелудочной железы эмбрионов и нарушают экспрессию молекул человеческого лейкоцитарного антигена класса I (HLA I класса) [Rubin L.J. et al., 2002]. Реовирусы усиливают экспрессию молекул HLA I класса в  $\beta$ -клетках и индуцируют экспрессию молекул HLA II класса в тиреоидных клетках. Вирусы также могут усиливать и способствовать клеточному апоптозу, вызывая нарушение клиренса или изоляции потенциально иммуногенных молекул.

**Протеины теплового шока (ПТШ)** синтезируются в клетках, подвергшихся стрессу, включая и инфекцию. Они взаимодействуют с другими клеточными протеинами, чтобы совместно осуществлять защитную функцию клетки путем транспорта, активации/инактивации и деградации. ПТШ имеют выраженные иммуногенные функции. Они могут повреждать внутриклеточный процессинг белков и приводить к выработке потенциально иммуногенных пептидов или формировать иммунные комплексы с клеточными протеинами, высвобождаемыми при вирусной инфекции. При некоторых аутоиммунных заболеваниях отмечается повышенный уровень ПТШ-антител и ПТШ-реактивных Т-клеток. Например, при синдроме Шегрена выявляется сочетание аутоантител к рибонуклеопротеинам совместно с вирусами или ПТШ.

При развитии аутоиммунных заболеваний на фоне вирусной инфекции в инициации процесса важную роль играет *молекулярная мимикрия* антигенов вируса, общих с антигенами тканей хозяина. При этом антитела, направленные против поверхностных вирусных гликопротеинов, становятся аутоантителами к собственному поверхностному белку организма. Это подтверждает предложенную в 1985 г. Fujinami и Oldstone модель молекулярной мимикрии вирусов и специфичных аутоантигенов для развития аутоиммунитета. Иммунный ответ на эти антигены может разрушать иммунорегуляторный процесс, в норме предотвращающий аутореактивные ответы.

Примером тому служит доказанный феномен мимикрии цитомегаловируса (ЦМВ) и специфичного поверхностного клеточного протеина CD13 (аминопептидаза N). CD13 присутствует на всех ЦМВ-чувствительных клетках, и патогенез подавления вирусной инфекции заключается как раз в выработке

специфичных антител к этому белку. Во время сборки нуклеокапсидов вируса в комплексе Гольджи CD13 встраивается в его поверхностные структуры. Еще один показательный пример этого феномена — развитие аутоиммунного гепатита 2-го типа на фоне персистирующей вирусной инфекции (вируса гепатита С — HCV), когда антигены HCV мимикрируют под молекулы цитохромов P450 (CYP) 2D6, 2A6 и 2A7 и микросомальные протеины печеночных клеток, что приводит к инфильтрации печени аутореактивными цитотоксическими Т-лимфоцитами и выработке специфичных противопеченочно-почечных микросомальных аутоантител.

Перекрестные иммунные ответы могут формироваться как на гуморальном (антитела), так и клеточно-обусловленном (Т-клетки) уровне, либо на обоих. Антитела могут распознавать как структурные детерминанты в клеточной стенке, так и линейные последовательности аминокислот, т.е. пептиды. В связи с этим антитела, соединяясь с этими антигенами, вызывают разрушение клетки либо путем активации комплемента, либо путем антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ). Клеточный поверхностный протеин является ключевой молекулой, при связи с которой антител запускается активация комплемента и лизис клетки. Таким же образом клетки, имеющие в своем составе эти детерминанты, погибают через Fc-обусловленное связывание с Т-киллерами.

Как известно, в механизме возникновения классического Т-клеточного иммунного ответа на инфекционный антиген участвуют белковый антиген, молекула ГКГС, которая представляет антиген на поверхности клетки, и  $\alpha\beta$ -Т-клеточный рецептор ( $\alpha\beta$ -TCR). Т-клетки связываются с пептидом только с помощью молекулы ГКГС. Затем Т-клетки приобретают специфичность путем связывания молекулы антитела с Fc-рецептором на своей поверхности. А при связи с Т-киллерами через активированные Fc-рецепторы запускаются АЗКЦ и лизис клетки. В дальнейшем, при повреждении или лизисе клетки внутриклеточные протеины (до этого спрятанные внутри клетки) становятся доступными для воздействия антител с последующей активацией комплемента и синтезом медиаторов воспаления.

Такой же механизм наблюдается при апоптозе клеток, инициатором которого могут быть различные вирусы и бактерии. Следствием запуска воспалительного ответа считается нарушение экспрессии на пораженных клетках молекул ГКГС и молекул адге-

зии. Затем клетки, подвергшиеся лизису или апоптозу, привлекают в очаг воспаления макрофаги, которые вызывают дальнейшую активацию аутореактивных Т-клеток.

Сейчас доказано участие CD4-лимфоцитов в развитии аутопатологии. Во-первых, CD4-Т-лимфоциты выполняют функцию хелперов для синтеза антител, которые непосредственно становятся аутоантителами. Во-вторых, при экспериментах на мышах было выявлено, что болезнь может непосредственно передаваться с помощью CD4-клеток. При заражении мышшей аутоиммунным энцефаломиелитом с помощью миелина или пептидов миелина происходило развитие иммунного ответа против миелина. Т-клетки, изолированные в дальнейшем из лимфатических узлов и активированные *in vitro* со специфическим аутоантигеном к миелину, могли перенести заболевание при введении их здоровым мышам. CD8-лимфоциты в этом эксперименте защищали животных от агрессии CD4-клеток. Однако CD8-клетки также могут играть роль в развитии аутоиммунных болезней, например участвуют в генезе некоторых видов диабета в эксперименте на мышах. При этом заболевание, инициированное вирусной инфекцией, вызывается с помощью цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ). При развитии воспаления в поджелудочной железе, она становилась местом сосредоточения ЦТЛ, которые были выделены и имели фенотип CD8.

**Суперантигены** — это бактериальные, микоплазменные, вирусные или ретровирусные протеины, которые активируют значительную часть Т-клеток путем параллельного связывания молекул HLA II класса на антиген-презентирующих клетках, в частности В-клетках, с их непалиморфными изменчивыми концами цепей  $\beta$ ,  $V\beta$  или TCR. При распознавании одного или нескольких  $V\beta$  суперантигены могут активировать в среднем 1:10 Т-клеток или в 100 тыс. раз больше Т-клеток, чем может активировать обычный пептидный антиген, представленный молекулой HLA II типа. В отличие от Т-клеточных митогенов суперантигены специфичны, но не ограничены молекулами HLA II класса. Кроме того, они могут стимулировать CD4- и CD8-лимфоциты без связывания с HLA II класса.

Суперантигены имеют малый размер от 20 до 30 кДа и в отличие от классических HLA-зависимых антигенов не нуждаются в дополнительном внутриклеточном процессинге до малых частиц. Они являются на сегодняшний день самыми мощными из известных Т-клеточных митогенов с очень высокой степенью аффинности. Активация большого



количества Т-клеток под их воздействием приводит к быстрому нарушению Т-клеточной пролиферации (анергии), которая иногда может быть восстановлена с помощью экзогенно вводимого ИЛ-2. Кроме активации Т-клеток суперантигены также могут вызывать поликлональную активацию В-клеток, несущих молекулы HLA II класса в составе своих мембран.

Таким образом, в отличие от молекулярной мимикрии, суперантигены не влияют на экспрессию перекрестных эпитопов, но, усиливая значительное количество иммунных клеток, способны активировать клетки, потенциально опасные для развития аутоиммунитета. Также суперантигены могут вызвать или увеличить экспрессию аутоантигенов или перекрестных антигенов [Fitzmaurice D.A. et al., 2002]. Среди суперантигенов можно привести следующие: например, стафилококковый энтеротоксин вызывает кишечную инфекцию и шок (синдром токсического шока); стрептококковый М-протеин и пирогенный экзотоксин — ревматическую лихорадку, псориаз и шок; *Mycoplasma arthritidis* — артриты и шок у мышей; эндогенный ретровирус — опухоли у мышей.

**Патогенез развития и поддержания аутоиммунного состояния при инфекционном процессе зависит от цитокинов**, синтезируемых в избыточном количестве в очаге воспаления и приводящих к потере толерантности к собственным аутоантигенам и деструктивной активации аутореактивных клеток. Все иммунные ответы в организме модулируются под воздействием цитокинов, которые влияют на клеточную пролиферацию, выживание, дифференциацию, представление антигенов и др.

К синтезу цитокинов способны как CD4<sup>+</sup>, так и CD8<sup>+</sup>-лимфоциты, однако CD4<sup>+</sup> синтезируют их в гораздо большем количестве. В зависимости от преобладания цитокинового профиля CD4<sup>+</sup>-Т-клетки дифференцируются на две большие группы: цитотоксические, определяющие клеточный иммунитет Т-хелперы типа 1 (Th<sub>1</sub>) и стимулирующие рост и гуморальный иммунитет Т-хелперы типа 2 (Th<sub>2</sub>). Когда первичные Т-клетки впервые выходят из тимуса, они секретируют цитокины как Th<sub>1</sub>-, так и Th<sub>2</sub>-пути, и на стадии созревания носят название Th0. После их активации антигеном они превращаются в клетки памяти и приобретают специфичность, характерную для того или иного типа Т-клеток.

Th<sub>1</sub>- и Th<sub>2</sub>-клетки не отличаются друг от друга по фенотипу, но различны по характеру цитокиновой секреции. Th<sub>1</sub>-клетки вырабатывают такие цитокины, как интерферон-гамма (IFN-γ), интерлейкины-2 и -3

(ИЛ-2, ИЛ-3), факторы некроза опухоли (TNF, ФНО) -альфа и -бета и др. Th<sub>2</sub>-клетки вырабатывают в основном ИЛ-3-6, -9-10, -13-14, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), лейкоemia-ингибирующий фактор (ЛИФ). Th<sub>1</sub>- и Th<sub>2</sub>-клетки находятся в постоянном антагонизме друг к другу: цитокины, выделяемые Th<sub>1</sub>-лимфоцитами, подавляют Th<sub>2</sub>-цитокины, и наоборот.

Развитие аутоиммунных состояний связано с нарушением секреции (избыточной выработки) или регуляции выработки цитокинов (снижение секреции факторов супрессии). И аутоиммунные болезни могут быть поделены на группы в зависимости от преобладания Th<sub>1</sub>- или Th<sub>2</sub>-иммунного ответа. Th<sub>1</sub>-ответ характерен для органно-специфичных аутоиммунных состояний (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа). А для аллергических реакций с избыточной продукцией IgE и активацией тучных клеток больше характерен Th<sub>2</sub>-иммунный ответ. При некоторых аутоиммунных болезнях (СКВ, ревматоидный артрит) наблюдается активация обоих (Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub>) иммунных ответов. Кроме того, доказана роль некоторых цитокинов (ИЛ-10) в сверхстимуляции В-клеточного клона лимфоцитов с выработкой аллоиммунных аутоантител.

### 5.5.3. Патогенез инфекционно-обусловленного АФС

**Патогенез развития АФС при наличии бактериальных инфекций** связан с содержащимися в стенке сосудов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов антигенных комплексов.

В условиях эксперимента иммунизация кроликов липополисахаридным комплексом *Salmonella typhimurium* вызывала β<sub>2</sub>-GPI-зависимое образование аКЛ и ВА, а также поликлональную активацию В-клеточного иммунитета у наблюдаемых животных. Механизм патогенетического влияния липополисахаридов (ЛПС) на развитие аутоагрессии заключается в том, что под действием активируемых им TNF-α и ИЛ-1 развивается апоптоз эндотелиоцитов, способствующий окклюзионной васкулопатии и выработке аутоантител. Кроме того, ЛПС вызывает активацию комплемента с высвобождением анафилатоксинов С3а и С5а, что приводит к активации тромбоцитов и нейтрофилов с тем же эффектом.

Эндотоксинемия также имеет прямое отношение к чрезмерной экспрессии ТГ моноцитами, что способствует запуску и поддержанию тромботического

процесса. Тромбогенные свойства различных бактерий определяются также содержащимися в их стенке рецепторами для различных белков плазмы. Так, в клеточной стенке *St. aureus* Hawiger и соавт. (1982) нашли рецептор для  $\gamma$ -цепей фибриногена, названный клампинг-фактором (ClfA). При взаимодействии бактерий и фибриногена происходит мгновенное склеивание бактериальных клеток. Это сродство настолько велико, что реакция происходит даже при наличии низкой концентрации фибриногена.

В последних исследованиях, проведенных D.N. Eidin и соавт. (1999), был выявлен новый адгезин для  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей фибриногена, названный клампинг-фактором B (ClfB) [Sojocaru I.M. et al., 2003]. Эта способность бактерий связываться как с локализованными на стенках сосудов, так и находящимися в свободном состоянии тромбами способствует не только местному, но и генерализованному распространению инфекционного процесса в организме.

**Патогенез развития АФС при наличии вирусных инфекций** связан с феноменом молекулярной мимикрии антигенов вирусов, общих с антигенами тканей хозяина.

Также при развитии АФС выработка АФА также может быть спровоцирована  $\beta_2$ -GPI-подобными-фосфолипид-связывающими продуктами многих известных вирусов и бактерий. Некоторые вирусы (например, ЦМВ, вирус простого герпеса — ВПГ) способны напрямую поражать эндотелиоциты, что приводит к развитию васкулитов, тромбозов, тромбоцитопении и, возможно, является пусковым моментом развития атеросклероза. Способность вирусов вызывать апоптоз клеток с возникновением на поврежденных мембранах очагов, богатых анионными фосфолипидами (ФС) вследствие повышенного образования IL-1 и TNF- $\alpha$ , обеспечивает связь с ними различных кофакторов с образованием антигенных мишеней с последующей выработкой на них аутоиммунных антител (антифосфотидилсерина — АФС).

Интересно изучение **типа и кофакторной активности продуцируемых АФА** у больных различными инфекциями, а также их роли в развитии тромботических и акушерских осложнений.

Многие исследователи полагают, что в сыворотке больных инфекционными заболеваниями присутствуют главным образом антитела, реагирующие с фосфолипидами в отсутствие кофактора ( $\beta_2$ -GPI), поэтому они как бы не имеют тромбогенного значения, и их роль остается пока неразгаданной. Также не была выявлена кофакторная связь АФА у больных с инфек-

ционными заболеваниями с протромбином, аполипротеином А1 или аннексином V. Антипротромбиновые антитела в исследованиях Roubey RAS (1996) обнаружили лишь у 20% больных с наличием ВА на фоне инфекционных заболеваний, тогда как на фоне СКВ эти антитела отмечались в 70% случаев.

Наиболее полно изучена роль ВИЧ-инфекции в генезе развития АФС и ассоциированных с ним тромбозов. В основном в литературе представлены сообщения об отсутствии связи ВИЧ с АФС, а наличие АФА объясняется их истинно аутоиммунной природой вследствие чрезмерной активации В-клеточного иммунитета и дерегуляции иммунной системы.

Другим объяснением отсутствия тромбогенного действия АФА при ВИЧ-инфекции считается возможная связь ВИЧ-1 с Т-клеточным апоптозом, вызванным АФС класса G, так как ФС выявляются в большом количестве на мембранах апоптотических лимфоцитов, их постоянная экспрессия стимулирует выработку антител, которые путем взаимодействия с макрофагами обеспечивают фагоцитоз поврежденных клеток через механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности. Тем не менее, не доказывая кофакторной зависимости АФА, ряд ученых отмечают повышенное тромбообразование при ВИЧ-1-инфекции. Объяснением этому может служить низкая кофакторная активность с высоким порогом чувствительности возможных выполняемых тестов и чрезмерное потребление кофакторов при выраженной активности АФС, что приводит к ложноотрицательным результатам исследований.

Интересна также гипотеза о наличии  $\beta_2$ -GPI-подобных фосфолипид-связывающих белков в составе мембран некоторых вирусов, что, однако, не было продемонстрировано на примере ВИЧ. Единственный доказанный механизм тромбообразования на фоне ВИЧ и других инфекций — снижение активности естественных антикоагулянтов PC и PS в результате выработки специфичных аутоантител к этим белкам, которые также могут выступать в роли кофакторов для АФА в механизме развития тромбозов у больных различными инфекционными заболеваниями. Также в литературе встречаются сообщения о приобретенном дефиците PS и кофактора гепарина II у больных ВИЧ-инфекцией.

Существуют и другие точки зрения. Так, на фоне некоторых вирусных и бактериальных инфекций, в частности парвовирусной инфекции и лепры, что доказано рядом исследователей, вырабатываемые АФА требуют присутствия кофактора  $\beta_2$ -GPI для

связи с фосфолипидом. Но даже опираясь на мнение тех исследователей, которые убеждены в отсутствии кофакторной зависимости АФА у больных инфекционными заболеваниями, нельзя не отметить повышенную частоту различных тромботических осложнений у таких больных.

Таким образом, при вирусной инфекции кофакторами АФА могут быть не наиболее распространенные из них ( $\beta_2$ -GPI или протромбин), а другие белки, считающиеся важнейшими антикоагулянтами, такие как аннексин V, PC, PS, тромбомодулин и др.

Отмечается среди исследователей и наблюдение о наличии значительной схожести между некоторыми вирусными и микробными агентами и  $\beta_2$ -GPI. В эксперименте иммунизация интактных мышей микробными пептидами, схожими по антигенной структуре с  $\beta_2$ -GPI, вызывала выработку анти- $\beta_2$ -GPI-антител.

Роль аннексина V (плацентарного антикоагулянтного протеина-1) велика в генезе СПП у больных АФС при наличии вирусной инфекции.

Снижение его на поверхности ворсинок приводит к развитию тромбозов и инфарктов плаценты. Дело в том, что трофобласт — это единственная ткань в организме, которая длительно экспонирует на своей поверхности анионные фосфолипиды, так как слияние клеток и рост синцития продолжается почти всю беременность. При этом антикоагулянтная роль аннексина V заключается в способности связываться с прокоагулянтными фосфолипидами, тем самым предотвращая их прокоагулянтную функцию. Поэтому во время физиологической беременности, несмотря на длительную экстернализацию анионных ФС на поверхности трофобласта, не происходит постоянного тромбообразования.

На фоне инфекционного процесса возможна выработка аутоантител к этому белку, что вызывает апоптоз в культуре ЭК *in vitro*. Они вытесняют аннексин V с поверхности эндотелиоцитов и клеток трофобласта. При этом некоторые антитела к аннексину V обладают ВА-активностью. При развитии АФС АФА нарушают межмолекулярные связи аннексина V, удаляют его с поверхности трофобласта и используют в качестве кофактора при связывании с фосфолипидами. Это приводит к гиперкоагуляции и потери беременности. И по мере увеличения срока гестации процессы тромбообразования в сосудах плаценты становятся все более значимыми.

Кроме того, при соприкосновении экспрессированных ФС поврежденных мембран возможен непо-

средственный запуск ими внутрисосудистого свертывания без участия АФА.

Способность вирусов вызывать изменение конформации некоторых фосфолипидов с ламеллярной на гексагональную обеспечивает связь с ними ВА, имеющих тропность к гексагональным фосфолипидам без присутствия кофактора. И хотя гексагональные фосфолипиды не были обнаружены в мембранах живых клеток, возможно, что некоторые из них (ФЭ) под влиянием вирусной инфекции приобретают эту форму до возникновения апоптоза, в частности при активации эндотелия тромбоцитами. Именно связи ВА с ФЭ придается роль в подавлении активности PC у больных АФС, так как ФЭ является фосфолипидом, поддерживающим активацию PC тромбомодулин-тромбиновым комплексом. Это было доказано в исследованиях по укорочению времени свертывания крови у больных с наличием ВА с использованием ФЭ-липосом.

Также K.L. Hassell (1994) выявил выраженную корреляцию между наличием антител к гексагональным ФЭ и низким уровнем свободного PS у ВИЧ-инфицированных мужчин.

Помимо отличия кофакторной зависимости АФА при инфекционной патологии и АФА при аутоиммунных заболеваниях также наблюдается расхождение в их функциональной активности. При изучении влияния выделенных аКЛ у пациентов с АФС и сифилисом на активацию и агрегацию тромбоцитов было обнаружено, что в присутствии низких концентраций активаторов тромбоцитов (тромбин, АДФ или коллаген) повышенная агрегация тромбоцитов отмечалась в крови больных АФС, а не больных сифилисом. В другом исследовании АФА при АФС, а не при сифилисе, ингибировали превращение протромбина в тромбин (протромбиназная активность) в реакции при использовании липосом, состоящих из ФС и фосфатидилхолина (ФХ).

При изучении спектра АФА на фоне инфекционных заболеваний наблюдается преобладание антител к отрицательно заряженным фосфолипидам (КЛ, ФС) по сравнению с нейтральными фосфолипидами (ФЭ, ФХ) всех трех представленных классов (IgG, -M, -A). Некоторые авторы подчеркивают роль именно IgM аКЛ в генезе развития тромбозов у больных различными инфекциями, активность которых не кофакторозависима.

Интересны сообщения о том, что причиной невынашивания беременности у больных АФС при наличии инфекционной патологии считаются антитела

к ФС и ФЭ класса М, которые, обладая способностью к адгезии, способствуют слиянию клеток и превращению цитотрофобласта в синцитиотрофобласт. В условиях эксперимента *in vitro* аФС и аФЭ (но не аКЛ) ингибировали нормальное формирование синцития. Это приводило к потерям беременности на ранних сроках гестации. Другие авторы придают значение лишь аКЛ класса G, считая их единственно возможно задействованными в генезе развития потерь беременностей у больных аФС.

В генезе тромбозов при аФС на фоне инфекции важную роль играет активация эндотелиоцитов под влиянием АФА и микробных частиц. Культивированные ЭК, инкубированные с АФА, экспрессируют повышенный уровень молекул адгезии. Тромбогенные эффекты АФА опосредуются через ICAM-1, VCAM-1 и P-селектин.

Некоторые микробы (вирусы) и АФА могут повреждать естественную тромборезистентность эндотелиоцитов. Вирусы, являясь эндотелиотропными, непосредственно инфицируют эндотелий и способствуют развитию в нем воспалительной реакции, повышенной выработке цитокинов и формированию тромботических бляшек. *Происходит это следующим образом.*

1. Ингибируются антикоагулянтные/антитромботические свойства сосудистого эндотелия под влиянием непосредственного действия вирусов, а также эффекторов воспаления (TNF- $\alpha$  и др.), выделяемых при повреждении эндотелия АФА.

В норме эндотелиоциты синтезируют и экспрессируют на своей поверхности сложный комплекс гепарансульфат—протеогликана (ГСПГ), играющего важную роль в связывании и активации антитромбина III (АТ III), отвечающего за инактивацию нескольких факторов свертывания (тромбин и активированные факторы IX, X, XI и XII). Некоторые вирусы (например, герпесвирусы) уменьшают синтез и экспрессию ГСПГ эндотелием, а также снижают экспрессию эндотелиоцитами тромбомодулина, что ведет к уменьшению тромбомодулин-зависимой активации РС, и способствует повышенному тромбообразованию. АФА IgG могут непосредственно связываться с РС/PS, используя их в качестве кофактора.

2. Вирусы и АФА способны индуцировать прокоагулянтные/протромботические свойства эндотелия путем изменения пространственной конфигурации фосфолипидов мембран, усиления экспрессий TF на поверхности эндотелиоцитов и протромбиназы (fg12) и IL-8 пораженным эндотелием. Так, ВПГ-ин-

фицированные эндотелиальные клетки в присутствии очищенного протромбина, факторов Va и Ха продуцируют в 2–3 раза больше тромбина, чем неинфицированные эндотелиоциты. Увеличение тромбообразования, в свою очередь, приводит к повышению агрегации тромбоцитов и снижению простаглицлино-синтетической функции эндотелия.

Также была предположена роль ВПГ в транзитном повышении экспрессии TF на поверхности эндотелиоцитов, который в норме не синтезируется этими клетками, но может быть индуцирован эндотоксинами или цитокинами. Так, в ВПГ-инфицированных клетках по сравнению с интактными его экспрессия повышается в 3–4 раза, причем она не зависит от активности вируса и в равной степени встречается и при наличии вирусов с нарушением репликации. Анти- $\beta_2$ -GPI-антитела IgM и поликлональные анти- $\beta_2$ -GPI-антитела также способны усиливать продукцию TF на белковом и мРНК-уровне в условиях эксперимента *in vitro*.

Некоторые вирусы, например ЦМВ, способны запускать коагуляционный каскад на своей поверхности, так как содержат необходимые прокоагулянтные фосфолипиды в составе своих мембран.

3. Вирусные частицы и АФА могут нарушать экспрессию молекул адгезии (vWF, P- и E-селектина), что приводит к увеличенному связыванию эндотелиоцитами различных клеток-эффекторов воспаления, которые путем секреции цитокинов приводят к «переключению» антикоагулянтных свойств эндотелия на прокоагулянтные.

P-селектин считается цитоплазматическим протеином, обнаруженным на мембранах телец Weibel-Palade неделящихся ЭК. На фоне стимуляции тромбином, гистамином или белками системы комплемента эти тельца быстро транслоцируются, и их мембраны оказываются включенными в плазматические мембраны клеток, что проявляется их наружной экспрессией. Помимо P-селектина тельца Weibel-Palade также содержат в своем составе vWF. Повреждение клеток инфекционными агентами и АФА приводит к высвобождению этих факторов.

P-селектин — основной рецептор для моноцитов, а vWF способствует адгезии тромбоцитов. Основным рецептором для X фактора на эндотелиальных и гладкомышечных клетках считается клеточный протеазный рецептор-1 (EPR-1: *effector cell protease receptor*).

Прикрепление клеток-эффекторов воспаления и тромбоцитов к поверхности эндотелия приводит к высвобождению большого количества цитокинов

и медиаторов воспаления этими клетками, что в дальнейшем поддерживает коагуляционный каскад.

4. Гликопротеины некоторых вирусов (например, ВПГ, GPC, GPE) способны непосредственно осуществлять адгезию фактора X, гранулоцитов и абсорбировать на своей поверхности различные иммунные комплексы. ВПГ-инфицированные эндотелиоциты экспрессируют на своей поверхности Fc- и C3b-рецепторы. При этом вирусный гликопротеин E выполняет функцию Fc-Rp, а гликопротеин C действует как комплементарный C3bi-Rp. Антитела к ВПГ при этом выполняют функцию моста между GPE (Fc-Rp) и гранулоцитами. А GPC ВПГ образует комплекс с фактором X на поверхности инфицированной клетки, что приводит к активации этого фактора и синтезу тромбина, который, в свою очередь, играет значительную роль в нарушении экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов и способствует повышенному связыванию моноцитов.

5. Также вирусы могут снижать синтез t-PA и PAI-1 пораженным эндотелием.

6. Антитела к протромбину обнаруживаются примерно у 60% лиц с наличием АФА, и более  $2/3$  антипротромбиновых антител класса IgG обладают активностью ВА. Моноклональные и поликлональные IgG с антипротромбиновой активностью усиливают связывание протромбина с клетками эндотелия, увеличивают синтез тромбина на поверхности эндотелиоцитов и укорачивают время коагуляционных тестов.

7. Важной функцией эндотелия считается его участие в регуляции сосудистого тонуса. Эндотелий синтезирует ряд медиаторов, таких как простагландин I<sub>2</sub> (простациклин) (PGI<sub>2</sub>) в качестве вазодилатора и эндотелин и тромбоцит-активирующий фактор в качестве вазоконстрикторов. Вазоконстрикция усугубляет состояние тромбоза. Анти- $\beta_2$ -GPI-антитела *in vitro* усиливают экспрессию препроэндоотелина-1.

Кроме герпесвирусов, *in vitro* доказана роль и других инфекционных агентов, в частности некоторых энтеровирусов (Коксаки В4, полиовирус 1-го типа), вирусов гепатита А и С, *Chlamydia pneumoniae*, аденовируса 7-го типа, вирусов кори и свинки, вируса парагриппа 3-го типа и эховируса 9-го типа, риккетсий и лептоспир в генезе развития локальных тромбозов и атеросклероза.

Несколько лучше других в литературе рассмотрен патогенетический механизм запуска тромботической васкулопатии и развития атеросклероза *Chlamydia pneumoniae* — возбудителя, способного к длительной персистенции, в т.ч. в эндотелиоцитах. Во время

персистенции хламидия экспрессирует большое количество протеина HSP60, индуцирующего секрецию TNF- $\alpha$  и матриксных металлопротеиназ макрофагами, имеющих прямое отношение к развитию артериального воспаления и атеросклероза. А лептоспира способна вызывать повреждение эндотелия сосудов и способствовать при этом конформационной перестройке поверхностных фосфолипидных мембран.

Развитие АФС у больных инфекционными, особенно вирусными, заболеваниями не вызывает сомнения. Способность микроорганизмов и продуцируемых под их влиянием цитокинов развивать апоптоз клеток с возникновением на поврежденных мембранах очагов, богатых анионными фосфолипидами, обеспечивает связь с ними различных кофакторов с образованием антигенных мишеней. При этом если эту роль не выполняют наиболее распространенные из них ( $\beta_2$ -GPI, протромбин или аннексин V), то ими вполне могут служить и другие белки, такие как PC, PS, тромбомодулин, фосфолипаза A2 или кининоген. При этом больные могут иметь антитела как к одному, так и к нескольким белкам плазмы крови. Кроме того, при соприкосновении с экспрессированными ФС поврежденных мембран возможен непосредственный запуск внутрисосудистого свертывания без участия АФА. Способность вирусов вызывать изменение конформации некоторых фосфолипидов с ламеллярной на гексагональную обеспечивает связь с ними ВА, имеющих тропность к гексагональным фосфолипидам без присутствия кофактора.

#### 5.5.4. Патогенез акушерских осложнений при АФС

Как было рассмотрено ранее, патогенез практически всех клинических проявлений АФС, включая акушерские осложнения, универсален и осуществляется через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки. Однако именно при беременности возникает уникальная, комплексно функционирующая система трех эндотелиальных поверхностей — фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта, выстилающего межворсинчатое пространство. И проявляться эти нарушения могут на всех сроках беременности, начиная с момента зачатия.

АФА многосторонне, напрямую или опосредованно, влияют на процесс имплантации и ранние эмбриональные стадии. К 21-му дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно васкуляризованы и можно констатировать факт установления

маточно-плацентарного кровотока. Именно с этого момента начинается активный контакт с плазмой матери, а значит, и циркулирующими АФА.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1, TF и снижение t-PA и u-PA, снижение металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина-1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта.

Со своей стороны эмбрион синтезирует t-PA и u-PA и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации.

К напоминаемому можно добавить, что их синтез ингибируется хорионическим гонадотропином. Эмбрион выделяет также некоторое количество простагландинов. Дозированное разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, секретируемых эмбрионом. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы отодвигаются посредством контактного ингибирования. Освободившееся место занимает эмбрион. Влияя на синтез PAI-1 и TF (повышая их экспрессию), АФА усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Инвазия трофобласта в спиральные артерии связана с продукцией ацетилглицеринового эфира фосфатидилхолина, процесс которого нарушается при наличии АФА.

Также, как было отмечено ранее, весьма весомым фактором представляется снижение уровня IL-3 у беременных с АФС. IL-3 принадлежит к семейству лимфокинов, синтезируемых активированными CD4- и Т-клетками, и относится к активному фактору роста трофобласта, способствует имплантации и развитию плаценты, а также оказывает регуляторное действие на фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин). Аспирин считается сильным индуктором продукции цитокинов и в особенности IL-3, что частично объясняет его эффективность в малых дозах для лечения АФС.

*Возникает вопрос, почему тромбоемболизация происходит на протяжении всей физиологической*

*беременности. Ответ на этот вопрос дает гипотеза «аннексинового щита».*

Ко всему приведенному еще раз дополним, что исследования последних лет показали, что в процессе дифференцировки трофобласта одновременно с экстернализацией фосфолипидов происходит выработка аннексина V, естественного антикоагулянта, с высокой специфичностью связывания с фосфолипидами. Средство аннексина V к отрицательно заряженным фосфолипидами в 1 тыс. раз сильнее, чем протромбина или фактора Ха. Он покрывает фосфолипиды по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект, что препятствует тромбинообразованию во время беременности. АФА в присутствии  $\beta_2$ -GPI нарушают локальную антикоагулянтную активность аннексина V. При этом возможны следующие механизмы снижения поверхностной концентрации аннексина V. Так, АФА:

- ◆ блокируют транспорт аннексина V на поверхность апикальной мембраны трофобласта;
- ◆ удаляют аннексин V с поверхности трофобласта с последующим его протеолитическим разрушением.

Как было рассмотрено ранее, АФА нарушают эти связи и удаляют аннексин V с гораздо большей поверхности, чем способны покрыть сами, оставляя места для связывания с протромбином.

Помимо тромботических механизмов, патогенез акушерских осложнений при АФС обусловлен и нетромботическими эффектами АФА:

- ◆ изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона;
- ◆ нарушается слияние синцития;
- ◆ снижается глубина инвазии трофобласта;
- ◆ подавляется продукция ХГ, стимулирующего выработку в плаценте ответственного за поддержание беременности плацентарного прогестерона.

Эти механизмы также позволяют объяснить неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФА.

Далее мы отметим, что тромбирование сосудов плаценты и, как следствие, прерывание беременности возможно на различных сроках. Но до сегодняшнего дня исследователей не перестает *интересовать вопрос*, почему местом реализации тромбоза в одном случае является плацента, а в других — сосуды сердца, мозга, сетчатки; что считается фактором, определяющим локализацию тромботического процесса, и, самое главное, обуславливает эпизодический характер процесса.

Многочисленные гистологические исследования плацент от пациенток с АФС представляют собой достаточно пеструю картину. Классифицировать эти морфологические повреждения достаточно сложно. Условно их можно подразделить на три варианта [Levy R.A. et al., 1998].

1. Первичные повреждения маточно-плацентарных сосудов с вторичным повреждением ворсин плаценты. Сюда включают фибриноидный некроз и/или атероз и отсутствие или незавершение физиологической конверсии основных спиральных сосудов. Последний диагноз ставится в случае, когда отсутствует или не завершено эндоваскулярное разрушение трофобластом мышечных и соединительнотканых компонентов децидуальных спиральных артерий, имеющее место при нормальной беременности. При неполноценной конверсии мышечные и соединительнотканые компоненты остаются в стенках сосудов, и сосуды похожи на спиральные сосуды поздней лютеиновой фазы. Вторичные повреждения ворсин включают инфаркты, фиброз конечных ворсин, гиповаскулярные и аваскулярные конечные ворсины.

2. Повреждения, связанные с патологией свертывания: тромбоз спиральных сосудов, избыточное отложение фибрина на поверхности трофобласта и в межворсинчатом пространстве и тромбоз основных сосудов плода и хориона.

3. Повреждения по типу хронического воспалительного процесса: маточно-плацентарный васкулит (мононуклеарная инфильтрация стенок сосудов), плотные децидуальные инфильтраты плазматическими клетками, мононуклеарная инфильтрация ворсин хориона и межворсинчатого пространства.

Плаценты от пациенток, получавших различную терапию во время беременности, также гистологически не нормальны: отмечаются бессосудистые конечные ворсины, маточно-плацентарный васкулит, единичные тромбы, а также избыточное отложение фибриновых масс на поверхности трофобласта.

Таким образом, АФС — иммунная приобретенная тромбофилия, в основе которой лежат нетромботические и тромботические эффекты АФА, обуславливающие развитие системных поражений.

**Изучение спектра АФА у пациенток с синдромом потери плода.** Мы провели исследование по изучению спектра АФА (суммарные АФА к ФС, ФЭ, ФХ, кардиолипину) и антител к кофакторам фосфолипидов: аннексину V, протромбину,  $\beta_2$ -GPI у пациенток с СПП.

Нами было обследовано 426 женщин с СПП в анамнезе и 89 детей, рожденных у пациенток с данной

патологией. Контрольную группу составили здоровые беременные (150 чел.) и дети (50).

Основополагающими критериями для отбора материала были СПП, отягощенный акушерско-гинекологический, а также тромботический семейный анамнез.

Согласно намеченному алгоритму, проводился анализ наследственного анамнеза ( $n = 275$ ). Так, отягощенный семейный тромбоземоррагический анамнез составлял 47,1%, а семейный акушерский — 54,4%.

Анализ акушерского анамнеза показал, что ранние преэмбрионические потери и бесплодие были у 82 (29,8%) пациенток, ранние преэмбрионические потери и СПКЯ в анамнезе — у 21 (7,6%), самопроизвольный выкидыш — у 140 (50,9%), антенатальная гибель плода — у 53 (19,3%), синдром задержки развития плода — у 54 (19,6%), гестоз — у 32 (11,6%), ПОНРП — у 12 (4,3%).

С синдромом потери плода в анамнезе были 275 пациенток, которых разделили на четыре клинические группы:

- I ( $n = 82/29,8\%$ ) — пациентки с преобладающими ранними преэмбрионическими потерями (из них неудачи ЭКО — 57%);
- II ( $n = 110/40\%$ ) — беременные с ранними выкидышами (до 16 нед.);
- III ( $n = 30/10,9\%$ ) — беременные с поздними выкидышами (от 16 до 22 нед.);
- IV ( $n = 53/19,3\%$ ) — беременные с доминированием антенатальной гибели плода.

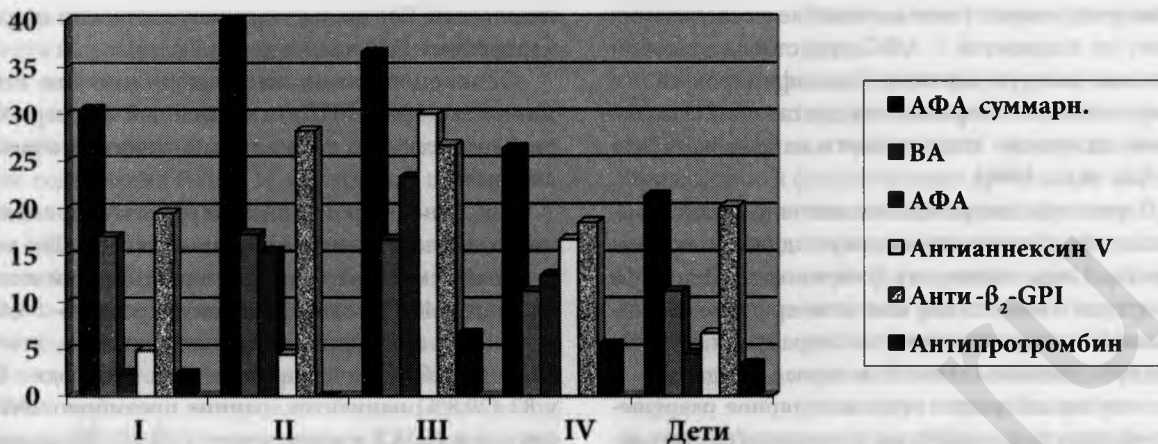
У пациенток **I группы**, с ранними преэмбрионическими потерями ( $n = 82/29,8\%$ ) и неудачами ЭКО в 57% ( $n = 47$ ), по результатам обследования, АФС выявили у 25 (31%) пациенток. Спектр АФА в этой группе следующий: ВА — 14 (18%), АФА — 2 (2%), анти- $\beta_2$ -GPI — 4 (4%), антитела (АТ) к аннексину V — 16 (20%), АТ к протромбину — 2 (2%).

У беременных **II группы**, с ранними выкидышами (до 16 нед.) ( $n = 110/40\%$ ), АФС наблюдался у 44 (40%) пациенток. Спектр АФА при этом представлен следующими результатами: ВА — 19 (17,2%), АФА — 17 (15,4%), анти- $\beta_2$ -GPI — 5 (21,8%), АТ к аннексину V — 31 (28,1%), АТ к протромбину не обнаружены.

У пациенток **III группы**, с поздними выкидышами (от 16 до 22 нед.) ( $n = 30/10,9\%$ ), АФС обнаружили у 11 (36,6%) человек. Спектр АФА при этом таков: ВА — 5 (16,6%), АФА — 7 (23,3%), анти- $\beta_2$ -GPI — 5 (16,6%), АТ к аннексину V — 8 (26,6%), АТ к протромбину — 2 (6,6%).

У пациенток **IV группы**, с антенатальной гибелью плода в анамнезе (внутриутробная гибель плода после





I — пациентки с ранними преембрионическими потерями  
 II — пациентки с ранними выкидышами (до 16 нед.)  
 III — пациентки с поздними выкидышами (16–22 нед.)  
 IV — пациентки с антенатальной гибелью плода (до 16 нед.)

**Рис. 5.10.** Спектр АФА у пациенток с СПП в анамнезе и у их детей:

АФА — антифосфолипидные антитела; ВА — волчаночный антикоагулянт; СПП — синдром потери плода

22 нед.) ( $n = 53/19,3\%$ ), АФС выявили у 14 (26,4%) беременных. Спектр АФА при этом следующий: ВА — 6 (11,3%), АФА — 7 (13,2%), анти- $\beta_2$ -GPI — 9 (16,9%), АТ к аннексину V — 10 (18,6%), АТ к протромбину — 3 (5,6%).

Всего у пациенток с СПП в анамнезе ( $n = 275$ ) АФС отметили в 94 случаях (36,5%), при этом спектр АФА был следующим: ВА — 44 (16%), АФА — 33 (12%), анти- $\beta_2$ -GPI — 23 (8,3%), АТ к аннексину V — 65 (23,6%), АТ к протромбину — 7 (2,5%). При обследовании детей ( $n = 89$ ), рожденных от матерей с циркуляцией АФА, последние обнаружены в 19 (21,3%) наблюдениях с особенной закономерностью: антитела у детей выявлялись при условии высоких титров у их матерей (рис. 5.10).

При анализе результатов исследования мы сделали следующие выводы: У пациенток с СПП в анамнезе и у их детей в высоком проценте случаев выявляются АФА. Титр антител у детей коррелирует с уровнем АФА в материнской крови. В спектре антител у пациенток с СПП в анамнезе преобладают антитела к аннексину V. Вероятно, такое большое значение антител к аннексину V у пациенток с СПП объясняется разрушением защитного «аннексинового щита» на поверхности трофобласта при циркуляции этой подгруппы антител. У пациенток с СПП, в т.ч. с ранними преембрионическими потерями, в структуре антител к кофакторам превалируют антитела к аннексину V.

## 5.6. Диагностика АФС

Своевременная диагностика АФС считается основой предотвращения акушерских и тромботических осложнений. Однако она не всегда доступна и проста, а потому требует глубокого понимания вопросов общей патологии и гемостазиологии.

Лабораторная диагностика АФС не может быть отнесена к рутинным методам и требует строгой стандартизации, на что обращают внимание ведущие исследователи этой проблемы во всем мире.

Методом выбора при определении аКЛ, по общему признанию, считается твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), при этом возможно определение идиотипов IgG, IgM, IgA. Поскольку аКЛ связываются с фосфолипидами через  $\beta_2$ -GPI, уже разработаны тест-системы, позволяющие прямо определять концентрацию анти- $\beta_2$ -GPI-антител. Как уже говорилось выше, определение анти- $\beta_2$ -GPI более предпочтительно, нежели антител непосредственно к аКЛ.

ELISA для АФА (кардиолипидный анализ) предназначен для количественного измерения уровня АФА в сыворотке больных с использованием микротитровых плат, покрытых кардиолипином или иным отрицательно заряженным фосфолипидом. В качестве фосфолипида используется преимущественно кардиолипид, но применяются и другие отрицательно заряженные фосфолипиды, такие как фосфатидилсерин,

проявляющий сходную реактивность. Среды блокируются альбумином бычьей сыворотки или иным подходящим реагентом, затем добавляется сыворотка больного, разведенная, как правило, в бычьей сыворотке. Разбавитель для сыворотки больного должен содержать  $\beta_2$ -GPI для максимального связывания антител с фосфолипидами антигенов. Большинство тестовых реагентов в настоящее время содержат известные концентрации  $\beta_2$ -GPI. После инкубационного периода среда промывается и АФА определяют по маркированным IgG- и IgM-антителам.

Результаты теста выражаются в единицах mpI или GPL. Один mpI эквивалентен 1 мг IgG. Общепринято результаты анализа оценивать как «высокопозитивные» (более 60 mpI U/ml или более 80 GPL), «среднепозитивные» (20–80 GPL или 20–60 mpI U/ml) или «низкопозитивные» (менее 20 GPL или mpI U/ml). Результаты менее 10 GPL или mpI U/ml рассматриваются как отрицательные. Соответствие между данными разных лабораторий для высокопозитивных и отрицательных результатов на IgG и IgM составляет 90%, для среднепозитивных и низкопозитивных результатов — более 75%.

В настоящее время разработаны тест-системы для определения антипротромбиновых антител, учитывая, что протромбин выступает в роли кофактора для ВА.

Однако ряд исследователей сообщают, что ВА и высокий титр АКА в большей степени отражают высокий риск тромбозов, нежели анти- $\beta_2$ -GPI-антитела или антипротромбиновые антитела. В связи с этим рекомендуется следующая последовательность лабораторных исследований [Brandt et al., 1996] (табл. 5.15).

Выявление ВА основано на удлинении фосфолипид-зависимых коагуляционных реакций. Однако

в связи с отсутствием стандартизации этих исследований и неоднозначными результатами в 1990 г. субкомитет по ВА Международного общества по тромбозу и гемостазу рекомендовал основные принципы обнаружения ВА. Эти диагностические подходы на сегодняшний день применяются в специализированных лабораториях гемостаза; с сентября 1997 г. их стали использовать и в лаборатории патологии гемостаза при кафедре акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ММА им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой профессор А.Д. Макацария).

Согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу, *диагностика ВА складывается из трех этапов* (табл. 5.16).

*Первый этап* включает скринирующие исследования, основанные на удлинении фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов. С этой целью применяются такие тесты, как АЧТВ с минимальным содержанием фосфолипидов, который намного более «чувствителен» к присутствию ВА, нежели обычный АЧТВ; протромбиновое время с разведенным тканевым тромбопластином (dPT), время разведенного яда гадюки Рассела (dRVVT) (схема 5.3), каолиновое время.

Однако на основании удлинения скрининг-тестов судить о наличии ВА невозможно, поскольку удлинение может быть результатом циркуляции других антикоагулянтов, таких как специфические ингибиторы факторов свертывания, продукты деградации фибрина/фибриногена, парапротеины, а также дефицита факторов свертывания крови или наличия в плазме гепарина или варфарина.

*Второй этап* — коррекционная проба, подразумевает уточнение генеза удлинения скрининг-тестов.

Таблица 5.15

**Лабораторная диагностика АФС. Подозрение на АФС (необъяснимые тромбозы, ТИА, потери плода, болезнь коронарных артерий и др.)**

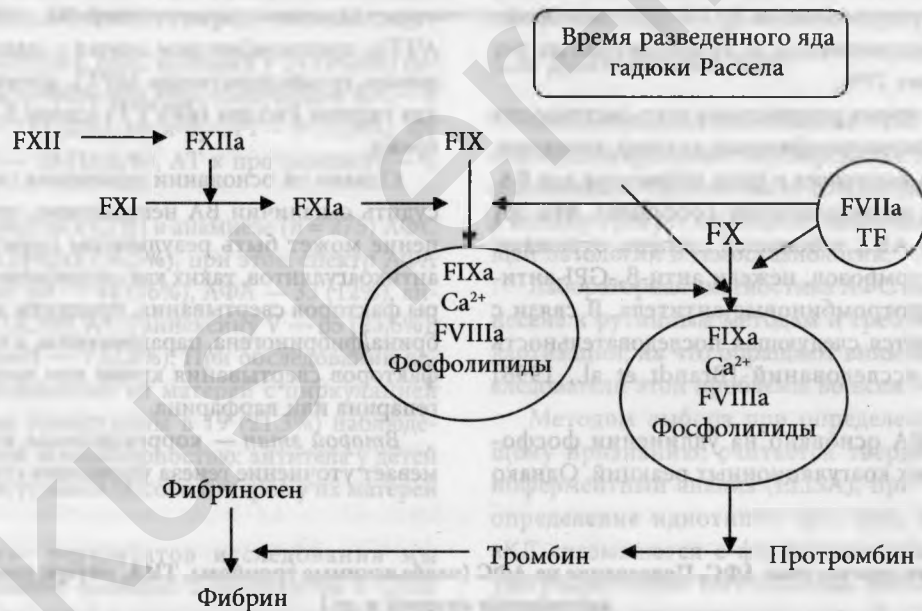
Исследования, проводимые	Определение показателей
В первую очередь	аКЛ (IgG, -А, -М) ВА (время с разведенным ядом гадюки Рассела — dRVVT) Нейтрализация гексагональным фосфолипидом $\beta_2$ -GPI (IgG, -А, -М)
Во вторую очередь (при отрицательных тестах на волчаночный коагулянт и антитела к кардиолипину)	Антифосфатидилсерин (IgG, -А, -М) Антифосфатидилинозитол (IgG, -А, -М) Антифосфатидилхолин (IgG, -А, -М) Антифосфатидилэтаноламин (IgG, -А, -М) Антифосфатидилглицерол (IgG, -А, -М)

Таблица 5.16

## Лабораторная диагностика волчаночного антикоагулянта

Лабораторные тесты	Комментарий
Скрининг-тесты	Фосфолипид-зависимые коагуляционные тесты (АЧТВ, dPT, dRVVT) должны быть удлинены
Коррекционные пробы	Присутствие антикоагулянта демонстрируется, если время свертывания остается удлинённым после смешивания нормальной и исследуемой плазмы
Подтверждающая проба (фосфолипид-зависимость антикоагулянта)	ВА дифференцируется от других коагуляционных ингибиторов при коррекции времени свертывания в присутствии избыточных концентраций ФЛ. Для этой процедуры применяют ФЛ, такие как лизаты тромбоцитов, ФЛ-липосомы, гексагональные ФЛ
Исключение других коагулопатий, исследование факторов свертывания	—

*Примечание.* Специальное внимание должно уделяться правильности проведения исследований, в частности необходимо исключить в исследуемой плазме наличие остаточных тромбоцитов (тромбоцит-контаминация). АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ФЛ — фосфолипиды; dPT — разведенный тканевой тромбопластин; dRVVT — время разведенного яда гадюки Рассела.



**Схема 5.3.** Волчаночный антикоагулянт, нарушая фосфолипид-зависимые реакции коагуляции, удлиняет АЧТВ и в меньшей степени протромбиновое время

С этой целью исследуемая плазма смешивается с нормальной. Укорочение времени свертывания свидетельствует о дефиците факторов свертывания. Если же время не корригируется, а в ряде случаев даже удлиняется, это свидетельствует об ингибиторной природе удлинения скрининг-тестов.

*Третий этап* — подтверждающая проба, цель которой состоит в выяснении природы ингибитора

(специфический или неспецифический). Если при добавлении в исследуемую плазму избытка фосфолипидов время укорачивается — это свидетельство наличия ВА, если нет — в плазме присутствуют специфические ингибиторы факторов свертывания крови.

Поскольку чем меньше содержание фосфолипидных матриц (а следовательно, тромбоцитов) в исследуемой плазме, тем чувствительнее скрининг-тест,

необходимо исключить наличие остаточных тромбоцитов в бедной тромбоцитами плазме, особенно если тестируется замороженная плазма.

К сожалению, различные тесты обладают разной чувствительностью, и еще не разработан метод исследования, который стал бы «золотым стандартом» при детекции ВА. Поэтому если первый же скринирующий тест на ВА отрицателен, это еще не свидетельствует об отсутствии ВА: необходимо использовать как минимум еще два скринирующих теста. Лишь если 3 скринирующих теста на ВА отрицательны, можно судить об отсутствии в плазме ВА.

Чувствительность АЧТВ к наличию или отсутствию ВА в большой степени зависит от используемых реагентов. У многих пациентов с тромбозами и ВА может быть в норме АЧТВ (даже при применении новейших, объявленных более «чувствительными» реагентов), поэтому АЧТВ не всегда считается реальным скрининговым тестом на ВА.

Если имеется подозрение на ВА, то применяется более точный тест — dRVVT, ставящийся немедленно вслед за АЧТВ. Уже разработан модифицированный dRVVT, при котором яд разводится до получения «нормального» времени 23–27 с, вслед за этим разводят фосфолипид до минимального уровня, способного «держать» этот интервал. Пролонгация времени свертывания не будет корректироваться в смеси плазм пациента и нормальной; эта система определяет как IgG, так и IgM ВА. dRVVT — наиболее чувствительный из всех анализов на ВА. Подтверждение ВА при таких исследованиях состоит в нейтрализации фосфолипидами (укорочение) пролонгированного теста.

Практически большинство врачей и лабораторий исследуют больных на ВА после начала антитромботической терапии. Если пациент на варфарине и dRVVT у него пролонгировано, а затем нейтрализуется подходящим фосфолипидом, то подтверждается ВА. Однако если пациент на гепарине и dRVVT пролонгировано, нейтрализация тромбоцитарными фосфолипидами не достоверна, так как большое количество PF4 (антигепариновый фактор) ингибирует эффекты гепарина, корректируя тест.

Например, коммерческие экстракты тромбоцитов (BioData Corporation) для процедуры нейтрализации содержат около 100 МЕ/мл PF4. Нормальный свежемороженый экстракт тромбоцитов человека, часто применяемый для «тромбоцитарной или фосфолипидной процедуры нейтрализации» в клинических лабораториях, содержит около 95 МЕ/мл PF4, что бо-

лее чем достаточно для нейтрализации гепарина, укорочения пролонгированного времени свертывания и ложнопозитивных результатов dRVVT и процедуры нейтрализации на ВА. Практически, таким образом, использование dRVVT является наиболее чувствительным тестом для определения ВА, нейтрализация этого теста фосфолипидами нетромбоцитарного происхождения, особенно цефалином (Bell-Alton), который не содержит PF4, делает этот тест наиболее специфичным.

ВА имеет высокое сродство к фосфолипидам в гексагональной композиции, таким как фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилэтаноламин (ФЭ), что имеет место после повреждения мембран при инфекциях, интерлейкином-1 и пр., приводящих к изменению ламеллярной формы в гексагональную, тогда как аКЛ обладают аффинностью к ламеллярным фосфолипидам в двуслойной (ламеллярной) композиции. Поэтому тест нейтрализации фосфолипидами гексагональной формы считается наиболее достоверным подтверждающим тестом.

Когда пациенты с тромбозами или повторными прерываниями беременности подозреваются на наличие АФА, при наличии отрицательных тестов на аКЛ и ВА, необходимо проводить дополнительные исследования на анти- $\beta_2$ -GPI и антитела к фосфатидилсерину (ФС), ФЭ, фосфатидилглицерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилхолину ELISA-методом (АФА ELISA).

Многие пациенты будут иметь подгруппы АФА (антифосфатидилинозитол, антифосфатидилэтаноламин, антифосфатидилглицерин, антифосфатидилхолин) или анти- $\beta_2$ -GPI при отсутствии аКЛ (всех подтипов) или ВА. По данным R. Vick, такая картина встречается при ТГВ/ТЭЛА с синдромом антифосфолипидных тромбозов (тип 1) у 7% больных, при тромбозах коронарных сосудов, периферических артерий (тип 2) — у 15% пациентов, цереброваскулярных и ретинальных тромбозах (тип 3) — у 15 и 22% (тип 5).

Поскольку выявление ВА не всегда легкая задача, имеет смысл придерживаться определенного алгоритма исследований. Ниже приводится алгоритм процедуры определения ВА при использовании разных форм фосфолипид-зависимых скринирующих тестов (схемы 5.4, 5.5).

Мы считаем крайне важным правильную интерпретацию результатов исследования и исключение ложноположительных результатов. Поэтому необходимо учитывать, что:

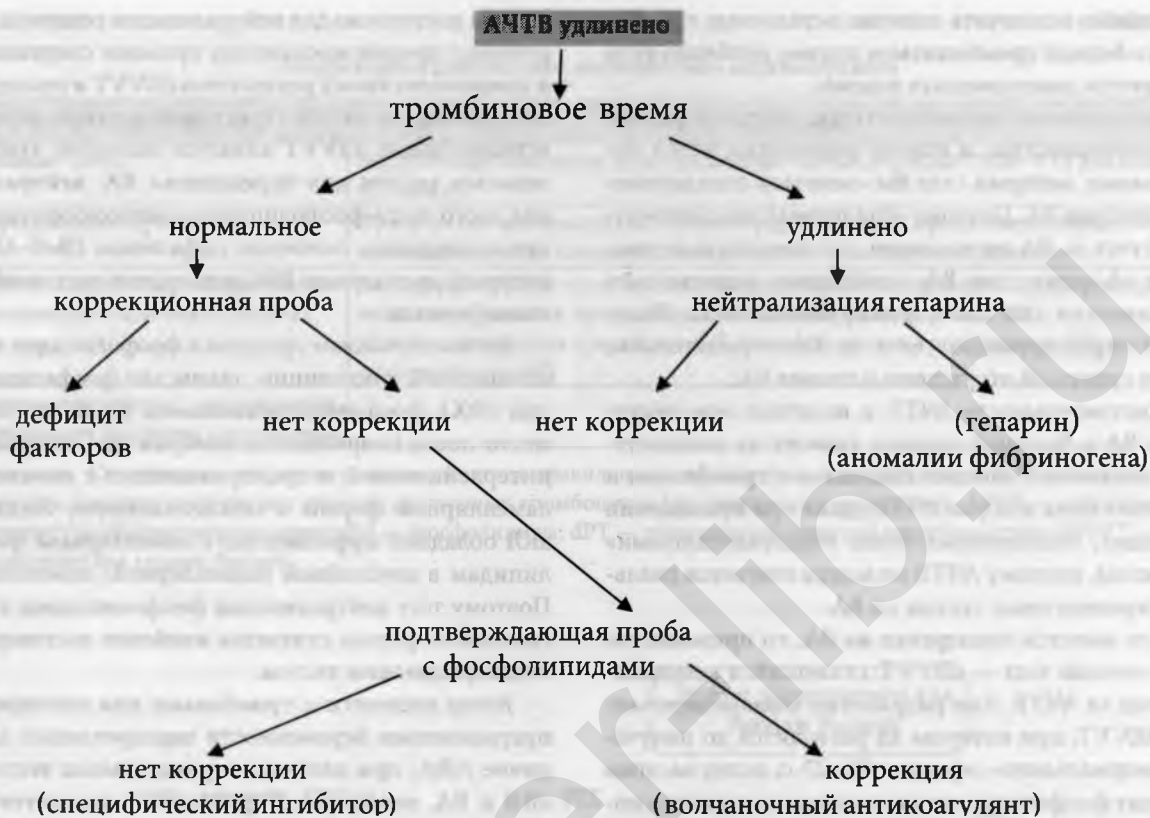


Схема 5.4. Алгоритм определения ВА с использованием АЧТВ

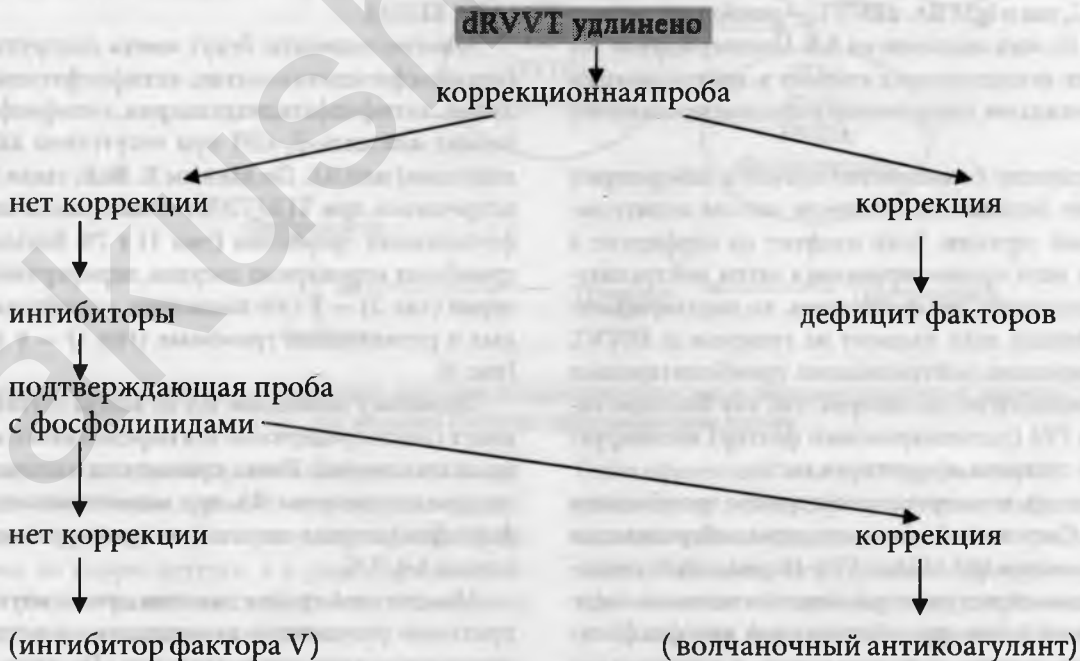


Схема 5.5. Алгоритм определения ВА с помощью времени разведенного яда гадюки Рассела



- 1) удлинение АЧТВ и каолинового времени может иметь место при:
- приеме прямых и непрямых антикоагулянтов;
  - дефиците факторов внутреннего пути свертывания;
  - циркуляции специфических и неспецифических антикоагулянтов;
  - дефиците витамина К как следствия мальабсорбции и/или длительной антибиотикотерапии;
  - механической желтухе;
  - коагулопатии потребления;
  - гиперфибринолизе;
- 2) удлинение dRVVT возможно при:
- циркуляции ВА;
  - циркуляции ингибитора фактора V;
  - дефиците факторов V, X и I;
  - приеме прямых и непрямых антикоагулянтов;
- 3) удлинение протромбинового времени в тесте с разведенным тромбопластином возможно при:
- приеме прямых и непрямых антикоагулянтов;
  - дефиците факторов внешнего пути свертывания;
  - циркуляции специфических и неспецифических антикоагулянтов;
  - дефиците витамина К;
  - механической желтухе;
  - коагулопатии потребления.

*Время разведенного яда гадюки Рассела удлинено при циркуляции ВА, циркуляции ингибитора фактора V и дефиците факторов V, X и I.*

Проведение 2-го этапа, направленного на выявление ВА, также имеет свои особенности. До этой процедуры необходимо подтвердить, что гепарина в исследуемом образце нет; обычно для идентификации гепарина успешно применяется тромбиновое время. Когда наличие гепарина исключено, возможно проведение процедуры «смешивания», которая заключается в добавлении к плазме больного нормальной плазмы в соотношении 4:1. Эта процедура выявляет большинство ингибиторов. Процедура «смешивания» может применяться в большинстве тестов, включая АЧТВ, активированное время рекальцификации (АВР) и dRVVT.

При смешивании нормальной плазмы с плазмой больного наблюдается коррекция АЧТВ (уменьшение) как минимум на 5 с в случае дефицита факторов. В случае наличия ингибиторов АЧТВ способно незначительно укорачиваться, что осуществимо при наличии специфического ингибитора к определенному фактору, так как этот ингибитор может нейтрализовать фактор свертывания нормальной плазмы, однако это больше характерно при соотношении плазмы больного и нормальной плазмы 1:1. В большинстве же случаев (особенно при соотношении 4:1) АЧТВ не меняется или, что очень редко, даже удлиняется, это т.н. люпус-кофакторный эффект, причина которого пока не известна.

Таким образом, соотношение плазмы больного и нормальной плазмы 1:1 может использоваться для относительной дифференциации между специфическим ингибитором (АЧТВ несколько укорачивается) и ВА (АЧТВ не меняется).

Особое внимание нужно обратить на источник «нормальной плазмы», так как наличие резидуальных (остаточных) тромбоцитов в ней может вести

Таблица 5.17

Характеристика маркеров тромбофилии и внутрисосудистого свертывания крови

Методы	Характеристика и значение метода
Комплекс тромбин—антитромбин	Ранний маркер тромбофилического состояния и начала внутрисосудистого свертывания крови. Снижение свидетельствует об эффективности терапии
F1+2 — фрагменты протромбина	Образуются при протеолитическом расщеплении протромбина, активированного Ха-фактором. Косвенный маркер образования тромбина позволяет судить о наличии ДВС-синдрома и тромбофилии. При эффективной терапии гепаринами их количество уменьшается или исчезает
Продукты деградации фибрина-фибриногена (ПДФ)	Образуются в результате гиперпротромбинемии и репаративного фибринолиза. Маркер текущего ДВС-синдрома или тромбофилии. При гепаринотерапии уровень снижается или ПДФ исчезает
D-димер	Характеризует перекрестную полимеризацию фибрина в процессе внутрисосудистого свертывания крови. Один из наиболее специфических тестов диагностики ДВС-синдрома, тромбофилии и тромбоза. Уменьшение и исчезновение свидетельствует об эффективности терапии гепаринами

к коррекции удлиненного скрининг-теста, что способно симулировать дефицит факторов свертывания. Кроме того, важно инкубировать смесь плазм по крайней мере в течение 60 мин, а предпочтительнее 120 мин. Если эти условия не соблюдаются, то в 15—20% случаев ВА не обнаруживается.

Положительные результаты скрининг-тестов позволяют в дальнейшем при выявлении тромбофилического состояния считать его с большой вероятностью обусловленным АФС. Наибольшее значение здесь играют тесты на обнаружение молекулярных маркеров тромбофилии и внутрисосудистого свертывания крови, такие как D-димер, тест склеивания стафилококков, комплекс тромбин—антитромбин (ТАТ), фрагменты F1+2 протромбина (табл. 5.17).

Таким образом, еще раз подчеркиваем, что лабораторная диагностика АФС не может быть отнесена к рутинным методам и требует строгой стандартизации, на что обращают внимание ведущие исследователи этой проблемы во всем мире.

## 5.7. Принципы терапии АФС

На протяжении длительного времени с момента открытия триады Вирхова основными факторами риска тромбоэмболических осложнений традиционно считались травмы, оперативные вмешательства, пожилой возраст, онкологические заболевания, иммобилизация. Это принесло определенные позитивные результаты в разработке диагностики и лечения тромбозов.

Однако учет этих факторов не всегда раскрывал причину тромбоза; кроме того, были и неудачи лечения, частые рецидивы заболевания. Несмотря на подробное изучение механизмов развития тромбозов, причина половины из них оставалась неизвестной.

Большой прогресс был достигнут после открытия и изучения наследственных и генетических форм тромбофилии и их роли в патогенезе тромбоэмболических осложнений. Если учесть, что дефекты антикоагулянтной системы (дефицит PC, PS) при ВТ выявляются в 20% случаев, FV Leiden — в 20%, АФС — у 25% пациентов, синдром липких тромбоцитов — у 14%, то тромбофилия, т.е. исходное состояние хронической гиперкоагуляции, выявляется у 80–90% пациентов с венозными и в немного меньшем проценте случаев при артериальных тромбозах [Bick R.L. et al., 2006]. Таким образом, теперь нам известна причина и патогенез тромбоэмболий, которые мы раньше называли идиопатическими. Это позволяет разрабатывать пато-

генетически обоснованное лечение и профилактику тромбоэмболических осложнений.

Учитывая то, что АФА обнаруживаются у 2–6% доноров крови (т.е. среди здорового населения) и у 30–40% пациентов с СКВ, проблема АФС остается одной из важнейших в медицине [Asherson R.A. et al., 2002].

Несмотря на большой интерес к сложностям при АФС, общепринятые международные стандарты по лечению пациентов с различной клинической картиной АФС отсутствуют. Это связано с очень малым числом проспективных рандомизированных исследований по проблеме профилактики и лечения у пациентов с АФС, неоднородности клинической картины заболевания, разнообразием пусковых факторов, разными подходами к диагностике АФС.

Клиническая картина АФС крайне разнообразна. Условно по клиническим проявлениям выделяют шесть вариантов течения АФС [Bick R.L. et al., 2006]:

- 1) венозные тромбозы (ТГВ, ТЭЛА);
- 2) артериальные тромбозы (кроме церебральных тромбозов);
- 3) тромбозы/ишемия сетчатки или головного мозга;
- 4) тромбозы смешанной локализации;
- 5) акушерские осложнения (СПП, тромбоэмболия, тромбоцитопения);
- 6) бессимптомная циркуляция АФА.

Рассмотрим более подробно принципы терапии состояний, обусловленных АФС.

### 5.7.1. Терапия венозных тромбоэмболических осложнений при АФС

Тромбоэмболические осложнения считаются одним из критериев АФС, причем характерны как венозные, так и артериальные тромбозы практически любых локализаций. Наиболее часто в клинической практике встречаются ТГВ, ТЭЛА, инсульт, транзиторные ишемические атаки (ТИА). При наличии АФА риск тромбозов значительно увеличивается. Так, у пациентов с СКВ без циркуляции АФА риск тромбозов составляет 10%, а при наличии АФА тромбоэмболические осложнения наблюдаются в половине случаев [Bick R.L. et al., 2006].

Тактика в остром периоде тромбозов у пациентов с АФС не отличается от общепринятой в общей популяции. Основная проблема состоит в выборе антикоагулянтов для длительной терапии после эпизода венозного тромбоэмболизма (ВТЭ). В связи с хроническим состоянием гиперкоагуляции у пациентов



с АФС риск рецидива тромбозов у них гораздо выше, чем в общей популяции. Данные одного из проспективных исследований свидетельствуют о развитии рецидива тромбоза в течение 4 лет у 29% пациентов с циркуляцией антикардиолипинов по сравнению с 14% у пациентов без АФА при приеме варфарина (МНО 2,0–2,85) в течение 6 мес. после эпизода тромбоза; при этом летальность в группе пациентов с высоким титром антикардиолипинов была значительно выше, чем у пациентов без АФА, и составила 15 и 6% соответственно [Schulman S. et al., 1998]. У пациентов с АФС риск рецидива тромбоза при отсутствии антикоагулянтной терапии достигает 10–29% в год [Galli M. et al., 2003].

Относительно длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозомболическими осложнениями и АФС на сегодня остается целый ряд нерешенных вопросов: 1) оптимальная длительность антикоагулянтной терапии; 2) интенсивность антикоагуляции при применении непрямых антикоагулянтов; 3) эффективность и безопасность длительного применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и новых антикоагулянтов (индапаринукса — пентасакхарида с избирательной анти-Ха-активностью, и ксимелагатрана — перорального прямого ингибитора тромбина).

С момента открытия АФС взгляды на проблему связанных с ним тромбозомболических осложнений существенно изменились.

В 1995 г. в своей работе М. Khamashta и соавт. указывают на необходимость пожизненной антикоагулянтной терапии с применением варфарина в высоких дозах (целевое МНО > 3,0). Авторы свидетельствуют о высокой частоте прогрессирования и рецидивов тромбозов у пациентов с АФС и неэффективности обычных уровней антикоагуляции (МНО 2,0–3,0). В ретроспективном исследовании М. Khamashta и соавт. (1995) при наблюдении в течение 6 лет 147 пациентов с эпизодом артериального или венозного тромбозов в анамнезе частота рецидивов за период исследования составила 53%, а в аналогичном исследовании М.Н. Rosove и R.M. Brewer (1992) при наблюдении в течение 5 лет 70 пациентов — 69% случаев.

По сравнению с аспирином, низким уровнем антикоагуляции при применении варфарина или отсутствием лечения, только в группе пациентов, где применялся варфарин в высоких дозах (МНО > 3,0), наблюдался минимальный риск рецидивов (частота рецидивов составила 0,015 на одного больного в год в исследовании М. Khamashta; в исследовании

М.Н. Rosove при таком уровне антикоагуляции рецидивы отсутствовали). Общая частота рецидивов составила 1,3 на одного пациента в год, что значительно превышает таковую в общей популяции (0,05–0,35 на одного больного в год). При этом частота геморрагических осложнений у наблюдаемых с таким высоким уровнем антикоагуляции не была высокой (6 эпизодов тяжелых кровотечений на 100 пациентов год).

Возможно, это объясняется участием в исследовании более молодых людей (по сравнению, например, с больными с фибрилляцией предсердий), а также, как было показано в дальнейшем, с более низким уровнем антикоагуляции на практике, чем предполагалось при планировании исследования. Это связано с тем, что ВА может удлинять протромбиновое время, существует вероятность получения высоких значений МНО у пациентов с реально низким уровнем антикоагуляции при использовании тромбопластинового реагента с высокой чувствительностью. Интересно, что у пациентов с рецидивами тромбозов уровень МНО был менее 3,0, но не ниже 2,0 (т.е. соответствовал признанному на сегодня терапевтическому уровню МНО).

Однако данные ретроспективные исследования не лишены методических недостатков, которые не позволяют экстраполировать их результаты на всех пациентов с АФС. Это связано с разнородностью больных, включением их как с первичным, так и со вторичным АФС, разной длительностью терапии и периода наблюдения, отсутствием контрольной группы, неучетом дополнительных факторов риска тромбозов (генетические формы тромбофилии) и других проявлений АФС (акушерские осложнения, тромбоцитопения).

Более поздние проспективные рандомизированные исследования свидетельствуют о том, что для профилактики рецидивов тромбозов достаточно поддерживать стандартные значения МНО (2,0–3,0). Частота рецидивов тромбозов при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 составляет 1,5%, что соответствует таковой у пациентов без АФА [Crowther M.A. et al., 2003; Finazzi G. et al., 2005]. Кроме того, при более высокой интенсивности антикоагуляции значительно повышается риск геморрагических осложнений. Так, было показано, что при увеличении значений МНО с 2,0–3,0 до 3,1–4,0 риск тяжелых жизнеугрожающих кровотечений возрастает в 2 раза [Fitzmaurici D.A. et al., 2002].

Частота геморрагических осложнений у пациентов с ВА не превышает 1% в год. Однако существует ряд

клинических ситуаций, когда риск геморрагических осложнений у пациентов с АФС может значительно возрасти, например при выраженной тромбоцитопении или гипопротромбинемии.

Таким образом, согласно последним рекомендациям, у пациентов с АФС следует поддерживать МНО на уровне 2,0–3,0 [Crowther M.A. et al., 2005]. И все же вопрос об интенсивности антикоагулянтной терапии для пациентов с различными проявлениями АФС однозначно не решен, что требует строго индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Возможно, более высокий уровень антикоагуляции оправдан у пациентов с тяжелым течением АФС, например при рецидивирующих тромбозах.

Другая важная проблема — вопрос о длительности антикоагулянтной терапии у пациентов с АФС. Имеются данные о высоком риске рецидива тромбозов после отмены варфарина.

В ретроспективном исследовании R. Derksen и соавт. (1993) во время терапии варфарином (МНО 2,5–4,0) рецидивов не наблюдалось, однако после прекращения приема антикоагулянта тромбозы развились у 50% пациентов в течение 2 лет, а через 8 лет — у 75%. Это свидетельствует о необходимости длительной терапии у больных с тромбоз эмболическими осложнениями и АФС. В связи с таким высоким риском рецидива польза от длительной и даже пожизненной антикоагулянтной терапии может превосходить ее риск.

Для разработки научно обоснованной тактики ведения пациентов с АФС необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования. До получения их результатов лечение пациентов с АФС должно прежде всего основываться на индивидуальном подходе с учетом таких дополнительных факторов риска тромбоза, как:

- ◆ наличие ВА (высокий риск рецидива в течение 3–6 мес. после отмены варфарина);
- ◆ высокий титр АФА (менее 40 GPL);
- ◆ сопутствующие заболевания и другие проявления АФС (сетчатое ливедо, акушерские осложнения, тромбоцитопения);
- ◆ наличие генетических форм тромбофилии.

В этих случаях показана длительная или даже пожизненная антикоагулянтная терапия. При этом польза при применении антикоагулянтной терапии превышает связанный с ней риск. После первого эпизода тромбоза прием антикоагулянтов нужно продолжать не менее одного года [Buller H.R. et al., 2004]. При отсутствии рецидивов тромбозов и новых

клинических симптомов АФС в течение 12 мес. у пациентов с единственным эпизодом тромбоза в анамнезе возможна отмена антикоагулянтов и переход на аспирин. При этом перед отменой антикоагулянтной терапии обязательно повторное контрольное определение маркеров АФС; при сохранении повышенных титров АФА риск рецидива тромбозов продолжает оставаться высоким, что требует продолжения приема антикоагулянтов [Giron-Gonzalez J.A. et al., 2004].

При определении длительности антикоагулянтной терапии перед клиницистами встает целый ряд *важных вопросов*, на которые до сих пор не всегда удается найти убедительный ответ: можно ли предсказать и предотвратить рецидив тромбоза? Всем ли пациентам с АФС и первым тромботическим эпизодом показана пожизненная антикоагулянтная терапия; всегда ли потенциальная польза от применения антикоагулянтов выше, чем связанный с ними риск? Существуют ли маркеры, при помощи которых можно определить необходимость в дальнейшей антикоагулянтной терапии?

В последнее время все большее внимания уделяется изучению роли маркеров тромбофилии (прежде всего D-димера, а также F1+2, ТАТ) в качестве прогностических факторов развития рецидивов тромбозов. Показано, что через 3 мес. после отмены варфарина повышенный уровень D-димера со специфичностью более 96% свидетельствует о высоком риске рецидива тромбоза [Palareti G. et al., 2002].

В процессе дальнейшего изучения проблемы АФС было показано, что у 50–65% пациентов наблюдается резистентность к варфарину [Bick R.L. et al., 2006]. Кроме того, прогрессирование или рецидив тромбоза на фоне терапии варфарином может указывать на наличие АФС; в такой ситуации определение АФА обязательно. Также метод контроля терапии варфарином (определение МНО) не всегда пригоден у пациентов с АФС. Нередко мы наблюдаем значительные колебания этого показателя, причем МНО может значительно превышать нормальные терапевтические значения при реально низком уровне коагуляции. Этот феномен обусловлен удлинением протромбинового времени у пациентов с ВА, что значительно затрудняет контроль терапии варфарином, снижает ее эффективность и безопасность.

Согласно нашим данным, у пациентов с АФС крайне важно для контроля эффекта варфарина применять маркеры тромбофилии — D-димер, F1+2, ТАТ. Определение маркеров тромбофилии помогает выделить пациентов, входящих в группу высокого риска

Таблица 5.18

## Тактика ведения пациентов со стабильным течением АФС на фоне применения варфарина

Тактика	Возможные показания, комментарии
Отмена варфарина или переход на низкие дозы аспирина (81–325 мг/сут)	Стабильное течение АФС в течение 1 года и более после эпизода тромбоза на фоне терапии варфарином, при тромбозе, связанном с временными факторами риска (операция, травма). Низкий уровень АФА, ВА отсутствует. Отсутствие других факторов риска тромбозов (как генетических, так и приобретенных). Отсутствие сопутствующих заболеваний. При артериальном тромбозе в анамнезе предпочтение следует отдавать переходу на аспирин. В течение нескольких дней при отмене варфарина необходимо назначение гепарина

рецидива тромбоэмболических осложнений. Так, повышенный уровень D-димера, F1+2 и ТАТ во время терапии варфарином у пациентов с онкологическими заболеваниями и тромбозом в анамнезе считается важным прогностическим фактором рецидива тромбозов [Cosmi B. et al., 2005].

Контроль маркеров тромбофилии во время терапии варфарином позволяет корректировать дозу препарата, кроме того, повышение маркеров тромбофилии еще до развития повторного тромбоза может свидетельствовать о необходимости поиска альтернативных методов профилактики в связи с высоким риском рецидива.

При недостаточной эффективности варфарина (в частности, у пациентов с рецидивирующими тромбозами или повышенными маркерами тромбофилии на фоне терапии варфарином) возможно проведение комбинированной терапии непрямыми антикоагулянтами (МНО > 3,0) и антитромбоцитарными препаратами (аспирин, дипиридамо, гидроксихлорохин). Такая терапия возможна у молодых пациентов с низким риском кровотечений. При высоком риске кровотечений (тяжелая тромбоцитопения, гипопротромбинемия) такой комбинации следует избегать.

По нашему мнению, вследствие высокой частоты резистентности к варфарину у пациентов с АФС препаратом выбора для длительной профилактики рецидивов тромбозов у таких пациентов является НМГ. При стабильном течении заболевания и отсутствии рецидивов в течение 12 мес. при терапии НМГ возможен переход на аспирин (табл. 5.18).

Крайне важно помнить о том, что глюкокортикоиды, хотя и снижают титр АФА, не способны предотвратить развитие тромбозов у пациентов с АФС. Глюкокортикоиды применяются только по строгим показаниям при одновременном наличии аутоиммунных заболеваний (например, СКВ). Так, недавно было показано, что высокие дозы глюкокортикоидов относятся к независимым факторам риска тромбо-

эмболических осложнений у пациентов с СКВ и ВА [Calvo-Alen et al., 2005].

Таким образом, с современных позиций диагноз «тромбоз», за которым может скрываться целый ряд аномалий системы гемостаза, не может полностью удовлетворять клинициста. Диагноз тромбоза подобен диагнозу анемии, когда, помимо характерных клинических симптомов, для врача важны результаты лабораторных и инструментальных исследований для определения причины анемии (железодефицитная, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия и т.д.) и назначения патогенетически обоснованного лечения. Точно так же и при развитии тромбоза необходимо определить его причину и назначить специфическую терапию.

Еще раз подчеркнем, что у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями, особенно у пациентов молодого возраста, с отягощенным семейным анамнезом, при тромбозах неясной этиологии, а также при указании на осложненное течение беременности, крайне важны исследования на предмет генетических форм тромбофилии и АФС. Это позволяет определить дальнейший прогноз, выбрать тактику лечения и определить его длительность. Так, выявление АФА у пациента с тромбозом свидетельствует о необходимости длительной антикоагулянтной терапии с применением НМГ и, желательнее, отказе от длительной антикоагулянтной терапии варфарином, резистентность к которой наблюдается более чем у половины пациентов.

### 5.7.2. Терапия артериальных тромбозов при АФС

АФА считаются признанным фактором риска преждевременного развития атеросклероза и артериальных тромбозов. В среднем окклюзия коронарных сосудов развивается у 6% пациентов с АФС [Lockshin M.D. et al., 2003].

В проспективном исследовании R. Vrey и соавт. (2001) при наблюдении за пациентами с аКЛ в течение

20 лет было показано, что риск инсульта у исследуемых пациентов в течение 15 лет превысил таковой в общей популяции в 2,2 раза, через 20 лет — в 1,5 раза; риск инфаркта миокарда — в 1,8 и 1,5 раза соответственно. Уменьшение различий с увеличением длительности наблюдений связано с появлением дополнительных факторов риска артериальных тромбозов у пациентов без циркуляции АФА и свидетельствует о связи АФС с развитием артериальных тромбозов у молодых пациентов.

В недавнем проспективном исследовании WARSS APASS в течение 2 лет при оценке частоты рецидивов инсультов при применении аспирина (325 мг/сут) и варфарина (МНО 2,2) не было выявлено статистических различий между двумя методами профилактики как у пациентов с циркуляцией АФА, так и без нее (частота рецидива во всех группах составила примерно 10%) [Redman A.R., Allen L.C., 2002]. Частота кровотечений в группах также не различалась. Таким

образом, было показано, что выявление АФА у пациентов с инсультом не определяет прогноз заболевания и выбор терапии и что аспирин (325 мг/сут) так же эффективен и безопасен, как и варфарин (МНО 2,0), для профилактики повторных эпизодов.

Однако вследствие ряда ограничений применить выводы, полученные в этом исследовании, ко всей популяции пациентов с АФС не представляется возможным. Так, средний возраст пациентов в исследовании WARSS APASS составил 63 года; в большинстве случаев в исследуемой группе выявлялись низкие титры АФА, а определение ВА не соответствовало международным рекомендациям, т.е. критерии диагноза АФС не были четкими, что могло привести к гипердиагностике. Возможно, худшие исходы наблюдались у пациентов с одновременным наличием ВА и антикардиолипинов. Кроме того, одинаковая эффективность варфарина и аспирина у таких пациентов может быть связана с недостаточной эффективностью низких доз

Таблица 5.19

#### Рекомендации по вторичной профилактике артериальных и венозных тромбозов у пациентов с АФС

Клинические проявления АФС	Терапевтическая тактика
1. Венозные тромбозы	Варфарин (МНО 2,0–3,0) или НМГ (предпочтительно!) не менее 12 мес.
Стабильное течение заболевания в течение 12 мес., отсутствие рецидивов, проба на ВА отрицательная, низкие титры АФА, тромбоз в анамнезе был связан с временными факторами риска тромбозов, отсутствуют генетические формы тромбофилии, маркеры тромбофилии отрицательные (D-димер, F1+2, ТАТ).	<p style="text-align: center;">Да   Нет</p> <p style="text-align: center;">↓   ↓</p> <p style="text-align: center;">Переход на аспирин в низких дозах (81–150 мг/сут)   Оптимальная терапия не известна. Пожизненная антикоагулянтная терапия НМГ или варфарином (МНО &gt; 3)</p>
Рецидив венозного тромбоэмболизма несмотря на терапию варфарином	Обязательное исследование на наличие АФА и генетических форм тромбофилии. Замена варфарина на НМГ при наличии АФА или варфарин (МНО > 3) +/- аспирин, дипиридамо́л
2. Артериальные тромбозы	
Ишемический инсульт	Аспирин 325 мг/сут пожизненно или варфарин (МНО 2,2) — одинаковая эффективность и безопасность
Ишемический инсульт у пациентов с фибрилляцией предсердий, при наличии ВА, при высоком титре АФА, у молодых пациентов с тяжелым течением АФС, пациентов с СКВ	Варфарин (МНО 2,0–3,0) + аспирин (160–325 мг/сут) пожизненно
Инфаркт миокарда	Варфарин (МНО 2,0–3,0) + аспирин (160–325 мг/сут) пожизненно
Артериальные тромбозы других локализаций	Варфарин (МНО 2,0–3,0) + аспирин (81 мг/сут) пожизненно. Является ли интенсивная антикоагуляция (МНО > 3) более эффективной, не известно

*Примечание:* АФА — антифосфолипидные антитела; АФС — антифосфолипидный синдром; ВА — волчаночный антикоагулянт; МНО — международное нормализованное отношение; НМГ — низкомолекулярный гепарин; СКВ — системная красная волчанка; ТАТ — (комплекс) тромбин—антитромбин; F1+2 — фрагменты 1+2 протромбина.

варфарина для профилактики инсультов у пациентов с АФС.

Таким образом, остается спорным, насколько результаты исследования WARSS APASS применимы у молодых пациентов с классическими проявлениями АФС [Ruiz-Iratorza G. et al., 2005].

При выборе терапии следует учитывать дополнительные факторы риска рецидивов: наличие ВА, высокие титры АФА, возраст пациента, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Например, известно, что частота рецидивов инсультов очень высока при СКВ и именно поражение ЦНС во многом определяет прогноз у таких пациентов [Ruiz-Iratorza G. et al., 2005]. У данной группы пациентов предпочтение следует отдавать более интенсивной антикоагулянтной терапии (варфарин + аспирин).

У пациентов с инфарктом миокарда и АФС для вторичной профилактики рекомендуется длительный прием варфарина в средних дозах (МНО 2,0–3,0) и аспирина (325 мг/сут) [van Es R.F. et al., 2002].

Крайне важны диагностика и контроль других факторов риска артериальных тромбозов: гипергомоцистеинемии, гиперфибриногенемии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии. У таких пациентов требуется адекватный контроль артериальной гипертензии, настоятельно рекомендуется отказаться от курения и приема оральных контрацептивов. При гиперлипидемии перспективными препаратами являются статины, обладающие противовоспалительными и эндотелиопротективными свойствами. Гипергомоцистеинемия, как наследственная, так и приобретенная, может эффективно корректироваться при помощи фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Рекомендации по терапии артериальных и венозных тромбозных осложнений суммированы в табл. 5.19.

### 5.7.3. Тактика при рецидивирующих тромбозах у пациентов с АФС

Ранее большинство экспертов рекомендовали добиваться более высоких значений МНО (3,0–4,0) при применении варфарина у пациентов с ВТЭ и АФС по сравнению со стандартными значениями МНО (2,0–3,0), которые следует поддерживать для профилактики рецидивов ВТЭ у больных при отсутствии АФА. Эти рекомендации основывались на двух ретроспективных исследованиях М.Р. Khamashta и соавт. (1995) и М.Н. Rosove и соавт. (1992), в которых было показано,

что при обычной интенсивности антикоагуляции частота рецидивов тромбозов в течение года составляет 20%, тогда как при более интенсивном уровне антикоагуляции — 5%. Однако последние проспективные рандомизированные исследования свидетельствуют о том, что частота рецидивов тромбозов при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 наблюдается в 1,5% случаев, что соответствует таковой у пациентов без АФА [Crowther M.A. et al., 2003; Finazzi G. et al., 2005]. Кроме того, при более высокой интенсивности антикоагуляции значительно повышается риск геморрагических осложнений. Таким образом, согласно последним рекомендациям, у пациентов с АФС следует поддерживать МНО на уровне 2,0–3,0 [Crowther M.A. et al., 2005].

Однако единое мнение по данному вопросу отсутствует до сих пор. Так, у некоторых пациентов рецидивы тромбозов развиваются даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Такая клиническая ситуация представляет большие трудности для дальнейшего ведения больных.

Частота резистентности к стандартным дозам варфарина у пациентов с АФС достигает 50–65% и может быть связана с целым рядом причин: лекарственным взаимодействием, наличием дополнительных факторов риска тромбозов, как приобретенных (курение, применение эстроген-содержащих препаратов, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела), так и наследственных (генетические формы тромбофилии, гипергомоцистеинемия).

Таким образом, важную роль в профилактике рецидивов тромбозов у пациентов с АФС играют изменение образа жизни (рациональное питание, снижение массы тела, отказ от курения), контроль артериального давления, отказ от применения оральных контрацептивов. Большое значение имеет определение содержания гомоцистеина в плазме крови, уровень которого можно очень эффективно контролировать с помощью таких простых, дешевых, безопасных и эффективных методов, как применение фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Кроме того, у пациентов с АФА нередко отмечаются резкие колебания значений МНО, что считается фактором риска как геморрагических, так и тромбозных осложнений.

Особого внимания требуют пациенты, получающие несколько препаратов одновременно. Например, азатиоприн снижает эффективность варфарина вследствие индукции синтеза печеночных ферментов.

Одним из возможных подходов к решению проблемы резистентности к варфарину считается

добавление низких доз аспирина (81–325 мг/сут) к варфарину (МНО 3,0–4,0) или использование более высоких доз варфарина (МНО 4,0–5,0) с/без одновременного применения аспирина. Эффективность такого подхода для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов, резистентных к проводимой до этого терапии варфарином, не известна, однако при более интенсивном уровне антикоагуляции (более высоких значениях МНО), да еще и при одновременном применении аспирина, значительно возрастает риск геморрагических осложнений.

Более предпочтительным при неэффективности варфарина считается переход на гепарин, желательно НМГ. Такой подход патогенетически обоснован и не связан с высоким риском геморрагических осложнений [Dentali F. et al., 2005].

При неэффективности варфарина возможно дополнительное назначение гидроксихлорохина. При применении данного препарата было показано уменьшение риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с СКВ [Petri M., 1998]. Кроме того, на животных моделях было показано уменьшение титра АФА при использовании гидроксихлорохина [Edwards M.H. et al., 1997].

Еще среди одного альтернативного подхода выделяют применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Этот препарат показал свою эффективность у беременных пациенток при слабом ответе на терапию гепарином и аспирином [Branch D.W. et al., 2000] и у пациентов с КАФС. Один из механизмов действия препарата — снижение синтеза и увеличение катаболизма АФА. Обычно ВВИГ применяется в дозе 0,4 мг/кг в течение 2–5 дней.

При неэффективности варфарина возможно назначение плазмафереза. Предполагается, что данный метод позволяет удалить из кровотока АФА. Эффективность плазмафереза была показана у пациентов с КАФС. Обычно удаляется по 2–3 л плазмы 3 р./нед.

Вопрос о применении кортикостероидов спорный. С одной стороны, при КАФС кортикостероиды одновременно с антикоагулянтами, ВВИГ и плазмаферезом считаются терапией выбора. С другой стороны, кортикостероиды сами по себе не предотвращают развитие тромбозов [Asherson R.A. et al., 2002].

Таким образом, при неэффективности терапии варфарином предпочтение следует отдавать другим методам терапии.

Циклофосфамид относится к мощному иммуносупрессивному препарату. Применение циклофосфами-

да коротким курсом после плазмафереза или терапии ВВИГ уменьшает продукцию вновь образующихся АФА [Asherson R.A. et al., 1998].

Таким образом, из-за отсутствия на настоящий момент более эффективных методов лечения, применение глюкокортикоидов и циклофосфамида может быть показано у пациентов с тяжелым течением АФС при развитии жизнеугрожающих ситуаций.

У пациентов с АФС и рецидивирующими тромбоэмболиями, несмотря на антикоагулянтную терапию, может быть рекомендовано установление кава-фильтра. При этом особое внимание следует уделить подбору более эффективной схемы антикоагулянтной терапии, так как сам по себе кава-фильтр, естественно, не предотвращает тромбообразование.

В последнее время все больше обсуждаются эндотелиопротективные и противовоспалительные свойства статинов. Одним из эффектов статинов считается предотвращение активации эндотелиальных клеток под влиянием анти- $\beta_2$ -GPI [Meroni R.L. et al., 2001]. Кроме того, холестерин-снижающие препараты особенно актуальны у пациентов с АФС, которые в большей степени по сравнению с общей популяцией подвержены развитию атеросклероза. Способны ли статины предотвращать рецидивы тромбозов, пока не известно. Однако данный вопрос интенсивно изучается.

Предстоит также исследование эффективности и безопасности новых антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов у пациентов с АФС (клопидогрела, дипиридамола, гирудина, перорального ингибитора тромбина ксимелагатрана).

Согласно нашим данным, у большинства пациенток с тромбоэмболическими осложнениями одновременно выявляются АФА и генетические формы тромбофилии, что представляет собой наиболее неблагоприятное сочетание в отношении развития тромбозов и акушерских осложнений. Наличие генетических аномалий гемостаза значительно усугубляет состояние хронической гиперкоагуляции, обусловленное АФА, и может стать одной из основных причин неэффективности традиционной терапии. В такой ситуации из перечисленных альтернативных методов при неэффективности терапии варфарином препаратом выбора должен быть НМГ.

Возможные подходы к ведению пациентов при неэффективности стандартной терапии варфарином для вторичной профилактики тромбозов суммированы в табл. 5.20.

Таблица 5.20

## Тактика ведения пациентов с АФС при неэффективности стандартной терапии варфарином

Причины неэффективности варфарина	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Резистентность к варфарину: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ генетические факторы</li> <li>◆ взаимодействие с другими лекарственными препаратами.</li> </ul> </li> <li>2. Резкие колебания международного нормализованного отношения (МНО), неадекватный контроль МНО.</li> <li>3. Дополнительные факторы риска тромбозов: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ приобретенные (ожирение, курение, применение оральных контрацептивов, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия)</li> <li>◆ генетические формы тромбофилии (мутации FV Leiden и протромбина G20210A, генетические полиморфизмы ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), тканевого активатора плазминогена (t-PA), дефицит протеинов C, S и др.)</li> <li>◆ генетически обусловленная (мутация MTHFR C677T) или приобретенная гипергомоцистеинемия</li> </ul> </li> </ol>																							
Возможные методы терапии при неэффективности варфарина	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="258 589 753 620"><i>Препараты</i></th> <th data-bbox="753 589 1306 620"><i>Комментарии</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="258 620 753 652">Высокие дозы варфарина (МНО 4,0–5,0)</td> <td data-bbox="753 620 1306 652">Эффективность для профилактики тромбозов не доказана, повышение риска кровотечений</td> </tr> <tr> <td data-bbox="258 652 753 714">Варфарин (МНО 3,0–4,0 или МНО 4,0–5,0) + низкие дозы аспирина (81–325 мг/сут)</td> <td data-bbox="753 652 1306 714">Эффективность для профилактики тромбозов не доказана, повышение риска кровотечений</td> </tr> <tr> <td data-bbox="258 714 753 776">Замена варфарина на низкомолекулярный гепарин (НМГ)</td> <td data-bbox="753 714 1306 776">Препарат выбора, особенно при сочетании АФС с генетическими тромбофилиями</td> </tr> <tr> <td data-bbox="258 776 753 808">Внутривенный иммуноглобулин*</td> <td data-bbox="753 776 1306 808">0,4 мг/кг/сут 2–5 дней</td> </tr> <tr> <td data-bbox="258 808 753 859">Гидроксихлорохин*</td> <td data-bbox="753 808 1306 859">Уменьшение риска тромбоэмболизма у пациентов с СКВ и снижение титра АФА</td> </tr> <tr> <td data-bbox="258 859 753 921">Глюкокортикоиды*</td> <td data-bbox="753 859 1306 921">Хороший эффект при терапии КАФС. Возможно применение при жизнеугрожающих состояниях</td> </tr> <tr> <td data-bbox="258 921 753 953">Плазмаферез*</td> <td data-bbox="753 921 1306 953">Хороший эффект при терапии КАФС</td> </tr> <tr> <td data-bbox="258 953 753 1046">Циклофосфамид*</td> <td data-bbox="753 953 1306 1046">Сильный иммунодепрессант. Отсутствие положительного эффекта при КАФС. Возможно применение при жизнеугрожающих состояниях</td> </tr> <tr> <td data-bbox="258 1046 753 1108">Установка кава-фильтра + антикоагулянтная терапия</td> <td data-bbox="753 1046 1306 1108">Показана при рецидивирующих венозных тромбозах, несмотря на антикоагулянтную терапию</td> </tr> <tr> <td data-bbox="258 1108 753 1170">Статины + антикоагулянтная терапия</td> <td data-bbox="753 1108 1306 1170">Эндотелиопротективные, противовоспалительные свойства. Активно изучаются</td> </tr> </tbody> </table>	<i>Препараты</i>	<i>Комментарии</i>	Высокие дозы варфарина (МНО 4,0–5,0)	Эффективность для профилактики тромбозов не доказана, повышение риска кровотечений	Варфарин (МНО 3,0–4,0 или МНО 4,0–5,0) + низкие дозы аспирина (81–325 мг/сут)	Эффективность для профилактики тромбозов не доказана, повышение риска кровотечений	Замена варфарина на низкомолекулярный гепарин (НМГ)	Препарат выбора, особенно при сочетании АФС с генетическими тромбофилиями	Внутривенный иммуноглобулин*	0,4 мг/кг/сут 2–5 дней	Гидроксихлорохин*	Уменьшение риска тромбоэмболизма у пациентов с СКВ и снижение титра АФА	Глюкокортикоиды*	Хороший эффект при терапии КАФС. Возможно применение при жизнеугрожающих состояниях	Плазмаферез*	Хороший эффект при терапии КАФС	Циклофосфамид*	Сильный иммунодепрессант. Отсутствие положительного эффекта при КАФС. Возможно применение при жизнеугрожающих состояниях	Установка кава-фильтра + антикоагулянтная терапия	Показана при рецидивирующих венозных тромбозах, несмотря на антикоагулянтную терапию	Статины + антикоагулянтная терапия	Эндотелиопротективные, противовоспалительные свойства. Активно изучаются	
<i>Препараты</i>	<i>Комментарии</i>																							
Высокие дозы варфарина (МНО 4,0–5,0)	Эффективность для профилактики тромбозов не доказана, повышение риска кровотечений																							
Варфарин (МНО 3,0–4,0 или МНО 4,0–5,0) + низкие дозы аспирина (81–325 мг/сут)	Эффективность для профилактики тромбозов не доказана, повышение риска кровотечений																							
Замена варфарина на низкомолекулярный гепарин (НМГ)	Препарат выбора, особенно при сочетании АФС с генетическими тромбофилиями																							
Внутривенный иммуноглобулин*	0,4 мг/кг/сут 2–5 дней																							
Гидроксихлорохин*	Уменьшение риска тромбоэмболизма у пациентов с СКВ и снижение титра АФА																							
Глюкокортикоиды*	Хороший эффект при терапии КАФС. Возможно применение при жизнеугрожающих состояниях																							
Плазмаферез*	Хороший эффект при терапии КАФС																							
Циклофосфамид*	Сильный иммунодепрессант. Отсутствие положительного эффекта при КАФС. Возможно применение при жизнеугрожающих состояниях																							
Установка кава-фильтра + антикоагулянтная терапия	Показана при рецидивирующих венозных тромбозах, несмотря на антикоагулянтную терапию																							
Статины + антикоагулянтная терапия	Эндотелиопротективные, противовоспалительные свойства. Активно изучаются																							
Вторичная профилактика тромбозов у пациентов с АФС	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Длительное применение варфарина (МНО 2,0–3,0)</li> <li>2. Регулярный контроль МНО 1 раз/мес. и чаще при резких колебаниях МНО; при резких колебаниях МНО эффективность контроля варфаринотерапии повышается при определении маркеров тромбофилии (D-димер, комплекс тромбин—анти тромбин (ТАТ), фрагменты 1+2 протромбина (F1+2))</li> <li>3. Изменение образа жизни (отказ от курения, снижение массы тела, рациональное питание)</li> <li>4. Контроль артериального давления, уровня холестерина</li> <li>5. Оральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия абсолютно противопоказаны!</li> <li>6. Фолиевая кислота и витамины группы В при гипергомоцистеинемии</li> </ol>																							

\* В сочетании с варфарином (МНО 3,0–4,0).

#### 5.7.4. Профилактика и лечение акушерских осложнений у пациенток с АФС

Акушерские осложнения у пациенток с АФС весьма разнообразны и проявляются гестозами, ПОНРП, ВУЗРП, СПП, бесплодием. Причем характерны как поздние потери морфологически здорового плода, так и ранние презембрионические потери, которые могут проявляться задержкой менструаций с последующими обильными кровянистыми выделениями, а также

неудачи ЭКО. После одного спонтанного аборта риск повторной потери беременности составляет 15%, при двух — 25–30%, при трех и более — 35–40% [Hatasaka H.H., 1994]. У пациенток с СПП АФА выявляются в 10–15% случаев [Asherson R.A. et al., 2002].

Акушерские осложнения могут быть первым симптомом заболевания, когда на фоне физиологической гиперкоагуляции во время беременности создаются условия для развития клинических проявлений



хронического протромботического состояния, обусловленного циркуляцией АФА. Отсутствие адекватной профилактики в дальнейшем может привести к прогрессированию АФС, развитию повторных акушерских осложнений и тромбоземболий.

#### 5.7.4.1. Выбор препарата для профилактики осложнений беременности у пациенток с АФС

**Глюкокортикоиды.** Теоретическим обоснованием назначения глюкокортикоидов считается их противовоспалительная активность и снижение уровня АФА при использовании данных препаратов. Впервые для профилактики СПП глюкокортикоиды (в дозе 40 мг/сут и более) были применены около 20 лет назад для лечения женщин с привычным невынашиванием беременности, ложноположительной реакцией Вассермана и циркуляцией ВА [Lubbe W.F. et al., 1983]. Схема включала в себя также аспирин в дозе 75 мг/сут с целью подавления синтеза ТхА<sub>2</sub> для профилактики тромботических осложнений. Исследование проводилось на небольшой группе в 6 человек, из которых у четверых была диагностирована СКВ и трое имели тромботические эпизоды в анамнезе. Предложенная схема позволила выносить беременность 5 пациенткам.

За этим первым исследованием последовала серия работ, в которых использовались различные дозы и комбинации глюкокортикоидов и аспирина. Дозы глюкокортикоидов варьировали от 5 до 80 мг/сут. Аспирин чаще всего применялся в малых дозах, но встречались схемы с назначением 250–300 мг/сут. При такой тактике частота рождений живых детей достигала 65–70% [Asherson R.A. et al., 2002].

Однако уже в 1989 г. М. Lockshin и соавт. публикуют данные о неэффективности преднизолона у пациенток с СПП и АФС. Более того, было показано, что преднизолон не только не предотвращает репродуктивные потери, но и несет угрозу как для матери, так и для плода. Частота преждевременных родов при применении глюкокортикоидов достигает 65% [Cowshock S. et al., 1996]; со стороны матери при приеме глюкокортикоидов увеличивается опасность развития гестозов, артериальной гипертензии, инфекционных осложнений, остеопороза, сахарного диабета. Особенно высокий риск у пациенток с гестозом в анамнезе с уже имеющейся артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом.

Кортикостероиды нарушают процесс коллагенообразования и ведут к истончению околоплодных

оболочек и преждевременному излитию околоплодных вод. При этом надо учитывать риск развития восходящей инфекции на фоне подавленного длительным приемом препаратов иммунитета.

Прием кортикостероидов во время беременности считается независимым фактором, ведущим к рождению детей со сниженной массой тела, нарушенной адаптацией в раннем неонатальном периоде, а также на более отдаленных этапах развития. Длительное применение кортикостероидов ведет к реактивации вирусной инфекции и подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у матери с нарушением стрессорной адаптации.

Другие хорошо известные ятрогенные осложнения — нарушение толерантности к глюкозе, катаракта, изменение настроения и депрессии, бессонница, кожные проявления — стрии и алопеция, язвы желудочно-кишечного тракта (риск усиливается при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП).

Патогенез остеопороза и связанных с ним переломов, включая аваскулярный некроз, при приеме кортикостероидов многокомпонентный. Препараты нарушают функцию остеобластов, препятствуют их созреванию, а также повышают активность остеокластов. Вероятны нарушения по типу вторичного гиперпаратиреоза: повышение чувствительности к паратгормону и снижение абсорбции кальция из кишечника. Кроме того, риск остеопороза значительно повышается при одновременном применении гепарина и глюкокортикоидов во время беременности, поэтому такой комбинации препаратов следует избегать. Длительный прием кортикостероидов связан с высоким риском для матери и плода, который сохраняется даже при использовании меньших доз, чем требуется для подавления аутоиммунного процесса (0,3–0,8 мг/кг) с последовательным снижением дозы с середины II триместра.

Отсутствие эффективности глюкокортикоидов при СПП и АФС было показано и в дальнейших проспективных рандомизированных исследованиях при сравнении преднизолона (40 мг/сут) с комбинацией аспирина с гепарином (20 000 ЕД/сут) и с монотерапией аспирином [Cowshock S. et al., 1992], преднизолона (20 мг/сут) в сочетании с аспирином по сравнению с монотерапией аспирином [Silver R.K. et al., 1993], преднизолона (0,5–0,8 мг/кг/сут) + аспирин по сравнению с плацебо [Laskin C.A. et al., 1997]. При одинаковой частоте рождения живых детей в группах, где применялся преднизолон, значительно с большей

частотой отмечались гестозы, ПОНРП, преждевременные роды.

Таким образом, для профилактики осложнений беременности у пациенток с АФС глюкокортикоиды назначаться не должны. Исключение составляют пациентки с СКВ и иммунной тромбоцитопенической пурпурой.

**Аспирин.** Аспирин блокирует фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), что приводит к ингибированию синтеза из арахидоновой кислоты важнейшего стимулятора агрегации ТхА2 в тромбоцитах и простаглицина (PGI2) в эндотелии. В связи с тем что аспирин считается необратимым ингибитором ЦОГ-1, снижение уровня тромбоксана наблюдается в течение всего времени жизни тромбоцитов в кровяном русле (примерно 10 дней), в то время как синтез PGI2 в ЭК, которые в отличие от тромбоцитов имеют ядра, быстро восстанавливается.

Существует мнение, что, помимо антитромбоцитарного эффекта, аспирин обладает и другими механизмами противотромботического действия. Эти механизмы не относятся к ЦОГ-зависимым, зависят от дозы аспирина и обуславливают его антитромбоцитарную, антитромбиновую, фибринолитическую и противовоспалительную активность. Аспирин способен блокировать синтез циклооксигеназозависимых вазоконстрикторных факторов, которые усугубляют эндотелиальную дисфункцию в условиях повреждения эндотелия, что имеет место не только при атеросклерозе, но и при широком круге других заболеваний и патологических состояний (острый атероз при гестозе, эндотелиопатия вследствие гипергомоцистеинемии, циркуляция АФА, герпесвирусная инфекция и пр.). Аспирин снижает воспалительный ответ и способствует ингибции прогрессирования атероза и атеросклероза, предотвращая окисление ЛПНП. Такие эффекты аспирина делают его очень привлекательным для длительной профилактики ССЗ у пациентов с АФС, учитывая более высокий риск развития атеросклероза и атеротромбоза при циркуляции АФА.

Благодаря своим многочисленным эффектам аспирин способствует улучшению микроциркуляции, препятствует микротромбообразованию в сосудистом ложе плаценты, создает благоприятные условия для инвазии трофобласта, развития плаценты и плода. В исследованиях на животных с экспериментально воспроизведенным АФС было показано, что применение высокоселективного ингибитора рецепторов ТхА2 (BMS) способствует увеличению массы плаценты и плода, восстановлению количества тромбоцитов, снижению АЧТВ до нормы [Shoenfeld Y. et al., 2001].

Показано, что аспирин в низких дозах способствует синтезу IL-3 — важного гуморального фактора роста и развития плаценты. IL-3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) способствуют формированию плаценты и росту плода. В исследованиях с экспериментально воспроизведенным АФС применение IL-3 позволяло предупредить потери плода и способствовало увеличению количества тромбоцитов [Fishman P. et al., 1993]. Такой же эффект наблюдался и при введении мышам с АФС ципрофлоксацина, обладающего свойствами стимулировать продукцию IL-3 и ГМ-КСФ [Blank M. et al., 1998].

Аспирин необратимо ингибирует ЦОГ, однако не влияет на липооксигеназу; при этом активируется метаболизм арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути. Увеличение продукции лейкотриенов при применении аспирина приводит к активации синтеза цитокинов, в т.ч. и IL-3.

Таким образом, одним из возможных механизмов действия аспирина считается индукция IL-3. Кроме того, имеются данные о непосредственном влиянии гепарина и аспирина на процессы апоптоза в трофобласте, что может определять эффект этих препаратов для профилактики осложнений беременности [Bose P. et al., 2005]. Все эти данные позволяют говорить о патогенетически обоснованном его применении для профилактики потери плода.

В ранних исследованиях при использовании только аспирина частота рождения живых детей у женщин с двумя и более потерями плода в анамнезе составила 70% [Balasch J. et al., 1993; Silver R.K. et al., 1993]. Вслед за этим последовал целый ряд исследований по профилактике акушерских осложнений с применением аспирина в различных дозах как в качестве монотерапии, так и в комбинации с различными препаратами: нефракционированным гепарином (НФГ), НМГ, глюкокортикоидами, ВВИГ. При этом эффективность терапии колебалась от 42 до 100% [Asherson R.A. et al., 2002].

Представляется достаточно сложным сравнивать все эти исследования, так как они включали очень маленькие группы пациентов, большие подбирались по неравнозначным критериям, количество предыдущих потерь плода, титры антител, а также время начала терапии варьировали в зависимости от исследования.

Следует учитывать, что большего эффекта удастся достигнуть именно при комбинированной терапии аспирином и гепарином. Так, в исследовании W. Kutteh (1996) рождение живых детей наблюдалось у 44% женщин с АФС, принимавших на протяжении

беременности низкие дозы аспирина, и у 80% женщин при применении одновременно аспирина и НМГ. Согласно нашим данным, применение низких доз аспирина (75–81 мг/сут), начиная с фертильного цикла в составе комплексной терапии (НМГ, фолиевая кислота, антиоксиданты), позволяет значительно улучшить исходы беременности у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС и предотвратить развитие таких осложнений, как гестозы, СПП, ПОНРП, тромбоземболические осложнения, более чем в 90% случаев [Бицадзе В.О., 2003].

Наши данные согласуются и с результатами зарубежных исследований. В одном из последних была показана эффективность низких доз аспирина (81 мг/сут) в сочетании с НМГ, начиная с фертильного цикла, для профилактики осложнений беременности у пациенток с СПП в анамнезе. Интересно, что из 351 пациентки только у 8% не были обнаружены аномалии в системе гемостаза. Терапия оказалась безопасной и эффективной почти в 100% случаев [Bick R.L. et al., 2006].

У пациенток с АФС при беременности аспирин применяется в низких дозах — 75–100 мг/сут. Оптимальная доза аспирина не установлена: например, нет данных, что доза 75 мг/сут менее эффективна по сравнению с более высокими дозами.

Данные метаанализов свидетельствуют о безопасности аспирина во II и III триместрах беременности в дозе менее 150 мг/сут [Ginsberg J.S. et al., 1998]. Полностью безопасность аспирина в I и III триместрах до сих пор не доказана. Опасения вызывают также применение аспирина в III триместре, что может приводить к торможению родовой деятельности (вследствие ингибирования синтеза простагландинов), преждевременному закрытию артериального протока у плода, гиперплазии легочных сосудов и гипертензии в малом круге кровообращения. Однако, по последним данным рандомизированного исследования, при применении низких доз аспирина во II и III триместрах у плодов не выявлены увеличения частоты раннего закрытия артериального протока и изменений сердечно-легочной гемодинамики [Grab D., 2000]. В то же время в связи с длительным ингибированием функции тромбоцитов при применении аспирина, этот препарат не должен применяться после 36-й недели беременности. Подобная тактика позволяет снизить риск кровотечений во время родоразрешения и в послеродовом периоде.

Мы рекомендуем назначать пациенткам с АФС аспирин в низких дозах (75–81 мг/сут), начиная с фертильного цикла, затем во II и до середины III триме-

стров беременности. Следует помнить, что аспирин выделяется с грудным молоком, что повышает риск возникновения кровотечений у ребенка вследствие нарушения функции тромбоцитов. Аспирин следует с осторожностью применять у пациентов с АФС при тромбоцитопатиях, выраженной тромбоцитопении и кровотечениях.

**Нефракционированный и низкомолекулярный гепарин.** Количество осложнений при применении кортикостероидов повлекло за собой поиски альтернативных подходов к терапии. Так, были опубликованы результаты исследований, показавшие, что при использовании преднизолона или гепарина исход беременностей одинаков и даже лучше на фоне терапии гепарином, а количество серьезных побочных эффектов меньше при применении гепарина. Отсюда использование гепарина в сочетании с малыми дозами аспирина (обычно 50–81 мг/сут) практически полностью заменило применение кортикостероидов при лечении беременных женщин с АФС. В исследованиях 90-х годов частота рождения живых детей у пациенток с СПП в анамнезе при применении гепарина или гепарина в комплексе с аспирином (60–100 мг/сут) составила 70–75% [Kutteh W.H., 1996; Bacos M. et al., 1999]. Затем было доказано преимущество сочетания гепарина и малых доз аспирина по сравнению с лечением одним аспирином или только высокими дозами гепарина [Kutteh W.H., 1996].

Принцип назначения гепарина при АФС — это профилактика тромбофилии и ее последствий: как локально, на уровне плаценты, так и в системном кровотоке.

Широкое использование гепарина для лечения АФС при беременности требует оценки риска и преимуществ терапии, включая возможность кровотечения, остеопороза и гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Кровотечения при применении профилактических доз гепарина крайне редки, однако риск геморрагических осложнений может повышаться при одновременном применении аспирина, почечной недостаточности. Гепарин-индуцированный остеопороз и связанные с этим переломы встречаются у 1–2% женщин, длительно получавших лечебные, но не профилактические дозы гепарина (обычно более 15 000 ЕД/сут).

Патогенез остеопороза не до конца понятен. Субклиническое снижение костной плотности отмечается у 5% пациенток и полностью восстанавливается через 6–12 мес. после родов [Bick R.L. et al., 2006]. Для

профилактики остеопороза беременным женщинам, получающим гепарин, рекомендуется дополнительное потребление кальция (1,500 мг/сут кальция карбоната) и витамина D, а также упражнения с нагрузкой на осевую скелет, например прогулки. У беременных ГИТ регистрируется относительно редко. Возможно, это связано с общим снижением иммунитета, характерным для гестационного периода. В целом риск ГИТ при беременности при применении НФГ оценивается как средний (вероятность развития ГИТ 0,1–1%) [Warkentin T.E. et al., 2004].

НМГ более перспективный препарат, чем нефракционированный гепарин, практически полностью вытеснивший НФГ, особенно в случаях необходимости длительного применения антикоагулянтов (в т.ч. и при беременности у пациенток с АФС). Так, к преимуществам НМГ по сравнению с НФГ относятся:

- ◆ хорошая биодоступность и быстрое всасывание при подкожном введении;
- ◆ более предсказуемое антикоагулянтное действие;
- ◆ меньший риск геморрагических осложнений;
- ◆ отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле в период лечения;
- ◆ длительность действия и возможность подкожного введения 1–2 р./сут;
- ◆ минимальный риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (менее 0,1%), так как НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и PF4;
- ◆ меньший риск развития остеопороза.

Последние рандомизированные исследования свидетельствуют об одинаковой эффективности комбинации НМГ и аспирина по сравнению с НФГ и аспирином [Noble L.S. et al., 2005]. Учитывая значительные преимущества НМГ по сравнению с обычным, НМГ практически полностью вытеснил нефракционированный и является препаратом выбора для терапии и профилактики тромбоэмболических и акушерских осложнений, в т.ч. и у пациентов с АФС.

Согласно нашему опыту, НМГ — препарат выбора для профилактики и лечения гестозов, протекающих с хроническим ДВС-синдромом; при АФС, гипергомоцистеинемии и СПП; у больных с тромбозом в анамнезе и генетическими формами тромбофилии, а также для профилактики тромбоэмболических осложнений после операции кесарева сечения у беременных с высоким риском этих осложнений.

**Варфарин.** При выборе антикоагулянтного препарата следует прежде всего руководствоваться данными

о его безопасности для плода. Большое преимущество варфарина состоит, безусловно, в его пероральном применении. Однако есть большой недостаток: варфарин проникает через плаценту и оказывает неблагоприятный тератогенный эффект в I триместре, а также увеличивает риск геморрагических осложнений как у матери, так и плода в конце беременности и в особенности во время родов.

Другая опасность, которая может подстергать беременную, находящуюся на варфаринотерапии, — urgentные акушерские ситуации, в частности ПОНРП, которая может привести к смертельному кровотечению и гибели плода. Также в подобных ситуациях необходимо экстренное кесарево сечение, а (за исключением концентрата факторов протромбинового комплекса) восстановить быстро уровень витамин К-зависимых факторов и полноценный гемостаз с помощью других методов невозможно. Это объясняется многими причинами: у витамина К отсроченный эффект (несколько часов); свежемороженая плазма может быть необходима в больших количествах для восстановления достаточного уровня факторов свертывания, что может вызвать перегрузку объемом, учитывая повышенный объем циркулирующей крови (ОЦК) у беременных. Кроме того, такое лечение не будет эффективно при значительном дефиците витамин К-зависимых факторов у плода: уровень последних возвращается к нормальному только через 7–9 дней после того, как мать прекратила принимать варфарин.

Однако даже если исход urgentной ситуации успешный, после операции кесарева сечения может понадобиться возврат к антикоагулянтной терапии с целью профилактики тромбоэмболизма. Здесь также могут быть трудности. Так, если применялись высокие дозы витамина К для инверсии эффекта варфаринизации, в течение нескольких последующих дней развивается резистентность к витамину К.

Неблагоприятные эффекты на плод связаны с тем, что оральные антикоагулянты (ОАК) проникают через плаценту и способствуют развитию характерной эмбриопатии, аномалий ЦНС и кровотечений плода. Кроме того, повышается и риск преждевременных родов и антенатальной гибели плода в результате дефекта гемостатической функции у плода и матери, что приводит к кровотечениям в области плаценты и, как следствие, ПОНРП.

Учитывая небезопасность варфарина для плода, повышенный риск геморрагических осложнений, применение варфарина во время беременности оправ-

данно лишь в исключительных случаях (беременные с искусственными клапанами сердца, с высоким риском тромбоэмболических осложнений). Использование варфарина во время беременности у пациенток с АФС категорически не показано.

**Внутривенный иммуноглобулин.** Еще одним подходом к терапии невынашивания при АФС является применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). В 1985 г. В. McVergу и соавт. продемонстрировали способность ВВИГ подавлять продукцию ВА у больных с тромбоцитопенией. В это же время возрос интерес к роли ВВИГ в лечении других аутоиммунных заболеваний, включая СКВ, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аллоиммунную тромбоцитопению новорожденных, синдром Кавасаки, миастению, а также при терапии различных иммунодефицитных состояний.

Механизм действия ВВИГ при АФС, вероятно, многофакторен.

Препарат  $\gamma$ -глобулина содержит антиидиотипические АТ, которые связывают аутоантитела к фосфолипидам у пациентов с АФС при помощи фрагмента F(ab)2 по дозозависимому механизму, нарушая таким образом патогенное воздействие АФА и ускоряя их выведение с помощью ретикулоэндотелиальной системы [Cassavo D. et al., 1994]. Однако быстрая нейтрализация АФА вследствие антиидиотипического взаимодействия приводит к быстрому уменьшению уровня АФА, но не объясняет длительного снижения титров АФА при применении ВВИГ. Вероятно, долгосрочные эффекты ВВИГ в отношении снижения уровня АФА связаны с подавлением АФА-продуцирующих клонов В-лимфоцитов. ВВИГ обладает такими свойствами, как блокирование рецепторов макрофагов, усиление Т-супрессорного ответа, уменьшение синтеза антител, регуляция активности компонента. Согласно экспериментальному исследованию S. Pierangeli и соавт. (2001), применение ВВИГ приводит к подавлению АФА-индуцированной активации эндотелия, уменьшению титра АФА и прогрессированию тромбоза.

Однако если ВВИГ содержит антиидиотипические антитела, связывающие АФА, не содержит ли этот препарат антифосфолипидных антител? Не может ли применение АФА привести к обострению заболевания или индуцированию АФА при использовании ВВИГ по другим показаниям? Такие вопросы возникли у ученых после эксперимента М. Galli и соавт. (1991), в котором было показано, что нейтрализация ВА наблюдается не у всех пациентов при применении

ВВИГ *in vivo*, тогда как ВА полностью нейтрализуется при добавлении ВВИГ к их плазме *in vitro*. Гипотеза была проверена в эксперименте на животных. При иммунизации животных ВВИГ, содержащим АФА, наблюдалось увеличение титров антител, развитие тромбоцитопении и удлинение АЧТВ, однако ни в одном случае клинические проявления АФС не наблюдались [Krause I. et al., 1998]. Возможно, низкая патогенность АФА в составе ВВИГ объясняется низкой аффинностью чужеродных АФА к тканям организма. Кроме того, в недавнем исследовании Y. Shereg и соавт. (2001) в пяти коммерческих препаратах ВВИГ не было обнаружено повышенных титров аКЛ, анти- $\beta_2$ -GPI, антиядерных антител, антител к ДНК и ВА, что еще раз подтверждает безопасность ВВИГ.

Описано множество примеров успешного применения ВВИГ в комбинации с другими препаратами (аспирином, гепарином, глюкокортикоидами), в основном при неэффективности других методов терапии.

Первое проспективное рандомизированное исследование по применению ВВИГ для профилактики СПП провели D. Branch и соавт. в 2000 г. При сравнении исходов для матери и плода при терапии гепарином и аспирином в низких дозах в одной группе и при добавлении к этой терапии ВВИГ (1 г/кг в течение 2 дней подряд 1 р./мес.) достоверных различий выявлено не было. Однако в группе, где применялся ВВИГ, с меньшей частотой развивалась ВУЗРП. При применении ВВИГ в фолликулярную фазу фертильного цикла и при наступлении беременности у 12 пациенток с 5 и более спонтанными абортными в анамнезе удалось добиться беременности у 10 пациенток и у 5 — рождения живого ребенка [Carp H.J. et al., 1996]. Сходные результаты получили К. Marzusch и соавт. (1996): при применении ВВИГ у 38 женщин с тремя и более спонтанными абортными в I триместре удалось добиться рождения живых детей в 81,4% случаев.

Описана также эффективность ВВИГ у больных АФС с неудачами ЭКО. Наиболее неблагоприятные исходы наблюдались у пациенток с антителами к ФЭ и ФС: даже при назначении комбинированной терапии гепарином и аспирином частота рождения живых детей после ЭКО составила 17%, тогда как при применении комбинации ВВИГ + гепарин + аспирин беременность закончилась рождением живых детей в 41% случаев [Sher G. et al., 1998].

Первые обзорные статьи, суммирующие данные отдельных сообщений и небольших сравнительных исследований по применению ВВИГ, свидетельствуют о хороших результатах использования ВВИГ у паци-

енток с АФС и СПП. При назначении ВВИГ в дозах 400 мг/кг/сут в течение 5 дней 1 р./мес. или 1 мг/кг/сут в течение 2 дней 1 р./мес., начиная с I или в начале II триместров беременности, наблюдалось значительное снижение титров аКЛ и ВА, при этом удавалось добиться рождения живого плода в 70–100% случаев (при этом у части пациенток применялись и другие методы профилактики: аспирин, гепарин) [Harris T.N. et al., 1998].

Интересно, что при сравнении ВВИГ с комбинированной терапией преднизолоном и аспирином у женщин с АФС и СПП частота рождения живых детей достоверно не отличалась (составила 76 и 78% соответственно), тогда как осложнения беременности (гестационный диабет, гипертензия) чаще развивались в группе пациенток, принимающих преднизолон (14% по сравнению с 5% в группе ВВИГ) [Vaquero E. et al., 2001]. Это исследование еще раз подтверждает, что глюкокортикоиды у пациенток с АФС связаны с большим риском для матери и плода, чем с пользой.

В недавнем рандомизированном исследовании была показана большая эффективность комбинированной терапии аспирином и гепарином (84%) по сравнению с ВВИГ (57%) у пациенток с 3 и более спонтанными абортами в анамнезе и АФС [Triolo G. et al., 2003].

ВВИГ обычно хорошо переносится, но может вызывать транзиторное увеличение креатинина крови и не рекомендуется пациентам с нарушенной почечной функцией, так как способен спровоцировать острую почечную недостаточность. Нарушения функции почек возникают в основном при применении высоких доз ВВИГ вследствие повреждения проксимальных канальцев почек в условиях высокого уровня IgG, наблюдаемого после введения препарата. Осложнение описано в основном у пациентов с предшествующими терапии поражениями почек.

Один из серьезных недостатков ВВИГ — относительно кратковременный терапевтический эффект, что в ряде случаев требует повторного введения препарата. Как показывает практика, применение ВВИГ считается эффективным дополнительным средством в случаях, когда стандартная терапия не дает положительных результатов. Клинически выраженная и резистентная к кортикостероидам тромбоцитопения при АФС может быть одним из таких показаний.

**Препараты натурального прогестерона.** В патогенезе акушерских осложнений при АФС играют роль не только тромботические, но и целый ряд нетромботических эффектов АФА: изменение адгезивных ха-

рактеристик эмбриона, нарушение слияния синцития, снижение глубины инвазии трофобласта, подавление продукции хорионического гонадотропина, который стимулирует синтез прогестерона, ответственного за поддержание беременности, разрушение защитного слоя аннексина V на поверхности плаценты [Di Simoni N. et al., 2000].

Вторичный дефицит прогестерона при АФС может играть важную роль в патогенезе невынашивания беременности у пациенток с АФС. Наиболее безопасным методом коррекции дефицита прогестерона у пациенток с АФС считается использование его натуральных препаратов.

Утрожестан — препарат натурального прогестерона, который получают из растительного сырья диоженина (экстрагируется из мексиканского растения дикий Ямс). Микронизация прогестерона позволила повысить его биодоступность и эффективность, а также назначать натуральную форму прогестерона как перорально, так и вагинально.

С целью сохранения беременности при угрозе ее прерывания и для профилактики привычных выкидышей рекомендуется ежедневное интравагинальное применение Утрожестана по 2–3 капс./сут на протяжении 12 нед. В дальнейшем риск прерывания беременности из-за неполноценности желтого тела снижается, так как функция выработки прогестерона переходит к плаценте. Однако наш опыт свидетельствует, что длительный прием Утрожестана, вплоть до 28–30 нед. беременности, значительно снижает риск позднего выкидыша и преждевременных родов, что, по-видимому, связано в т.ч. и с токолитическими эффектами Утрожестана [Макацария А.Д. и др., 2005].

К показаниям для интравагинального применения Утрожестана, кроме невынашивания беременности, относятся также бесплодие, связанное с недостаточностью желтого тела, и необходимость поддержки лютеиновой фазы при выполнении вспомогательных репродуктивных технологий. С целью восполнения дефицита прогестерона в спонтанном или индуцированном менструальном цикле Утрожестан назначают по 2–3 капс./сут в 2 приема начиная с 17-го дня цикла в течение 10 дней. В случае задержки менструации или при наступлении беременности прием препарата следует возобновить. При использовании Утрожестана в циклах ЭКО его вводят в удвоенной дозе, начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина до 12 нед. беременности.

Согласно нашему опыту, одновременное применение Утрожестана с НМГ, витаминами группы В,

антиоксидантами и полиненасыщенными жирными кислотами, вплоть до 28–30 нед. беременности у пациенток с комбинированными формами тромбофилии, в т.ч. у женщин с эндокринными нарушениями, позволяет существенно повысить эффективность профилактики повторных репродуктивных потерь, гестоза, отслойки плаценты. При этом отмечается протективный эффект Утрожестана в ранние сроки беременности и токолитический — в поздние сроки, благодаря чему нам удается избежать назначения  $\beta$ -миметиков и связанных с ними побочных эффектов. Это считается решающим фактором выбора натурального прогестерона Утрожестана в качестве гормональной терапии выбора у пациенток как с АФС и гипергомоцистеинемией, так и с другими формами тромбофилии [Макацария А.Д. и др., 2005].

**Гидроксихлорохин.** Аминохинолиновые (противомаларийные) препараты могут быть эффективны для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с АФС. Гидроксихлорохин (плаквенил) обладает противовоспалительной, иммуносупрессивной активностью, ингибирует свободнорадикальные процессы и обладает антитромбоцитарными свойствами. Гидроксихлорохин ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, коллагеном и ристоцетином, снижает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, снижает уровень триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПОНП, маркеров воспаления (IL-6, свободных рецепторов CD8 и IL-2) [Wallace D.J. et al., 1993; Tam L.S. et al., 2000]. Антитромботический эффект гидроксихлорохина был доказан и в экспериментах на животных: при применении препарата у мышей с индуцированным АФС наблюдались увеличение времени, необходимого для образования тромба, и уменьшение размера тромба [Edwards M.H. et al., 1997]. В исследованиях *in vitro* было показано, что гидроксихлорохин по дозозависимому механизму ингибирует экспрессию маркеров активации тромбоцитов GPIIb/IIIa (CD41a) и GPIIa (CD61), индуцированную АФА и субоптимальными дозами пептидного агониста тромбиновых рецепторов [Espinola R.G. et al., 2002]. Таким образом, гидроксихлорохин блокирует основные механизмы активации и агрегации тромбоцитов.

Появились данные о безопасности применения гидроксихлорохина у беременных с СКВ [Parke A. et al., 1996]. У 8 пациенток, продолжающих принимать гидроксихлорохин во время беременности для профилактики обострения СКВ, наблюдалось 9 случаев рождения живых детей без врожденных аномалий

развития. Отсутствие тератогенного эффекта было подтверждено и в других более крупных исследованиях [Buchanan N.M. et al., 1996; Khamashta M.A. et al., 1996].

Согласно недавнему проспективному исследованию, при сравнении пациенток с СКВ, не принимавших во время беременности гидроксихлорохин ( $n = 163$ ), продолжающих его использовать ( $n = 56$ ) и прекративших прием препарата (в период от 3 мес. до II триместра беременности,  $n = 38$ ), частота СПП, преждевременных родов и аномалий плода в группах статистически достоверно не отличалась. Однако у женщин, прекративших прием гидроксихлорохина, чаще наблюдались обострения СКВ и развитие протеинурии, тромбоцитопении, требовались большие дозы глюкокортикоидов [Clowse et al., 2006]. Авторы свидетельствуют об отсутствии неблагоприятных эффектов гидроксихлорохина у плода и рекомендуют не прерывать лечение во время беременности при активном течении с СКВ в связи с возможным риском обострения заболевания.

По данным последнего систематического обзора 8 исследований по применению гидроксихлорохина во время беременности у пациенток с СКВ и ревматоидным артритом, препарат является безопасным для плода [Vroom F. et al., 2006].

Помимо антитромбоцитарного эффекта гидроксихлорохина, описаны его гиполипидемические эффекты. Это свойство особенно важно в связи с повышенным риском развития атеросклероза у пациентов с СКВ и АФС. Кроме того, весьма привлекательным может оказаться свойство гидроксихлорохина нивелировать неблагоприятное влияние глюкокортикоидов на метаболические процессы.

Гиполипидемические свойства гидроксихлорохина могут оказывать благоприятный эффект с точки зрения профилактики атеросклероза, атеротромбоза и тромбоэмболических осложнений, т.е. в плане долгосрочного прогноза и у пациентов с СКВ [Petri M. et al., 1994; 1996].

Гидроксихлорохин рекомендуется назначать в качестве базисной противовоспалительной терапии при ревматоидном артрите и пациентам с СКВ при наличии кожных проявлений, поражении суставов и конституциональных нарушениях (слабость, снижение массы тела, лихорадка, анорексия). Его применение предотвращает развитие обострений СКВ.

Однако гидроксихлорохин обладает рядом серьезных побочных эффектов: со стороны опорно-двигательной и нервной систем (миопатия или ней-



ромиопатия, приводящие к миастении и атрофии проксимальных групп мышц, сенсорные нарушения, снижение сухожильных рефлексов, мышечная слабость, головная боль, головокружение, нервозность, психоз, судороги), со стороны органов чувств (шум в ушах, тугоухость, фотофобия, нарушения остроты зрения и аккомодации, отек и помутнение роговицы, скотомы, при длительном применении больших доз — ретинопатия, атрофия зрительного нерва).

Перед началом и во время терапии необходимо проводить не реже 1 раза в 6 мес. офтальмологическое обследование. При возникновении неблагоприятных реакций со стороны зрения препарат следует немедленно отменить. Во время терапии рекомендуется контролировать состояние мышечной системы (сухожильных рефлексов). При выявлении отклонений от нормы препарат отменяют. Со стороны ССС возможны развитие АВ-блокады, снижение сократимости миокарда, гипертрофия миокарда, миокардиодистрофия. Не исключены также осложнения со стороны системы кроветворения: нейтропения, апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия (у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Поэтому во время терапии рекомендуется периодический контроль клеточного состава крови. К серьезным побочным влияниям относятся также возможные гепатотоксические и побочные эффекты со стороны кожных покровов (алопеция, фотосенсибилизация, сыпь, в т.ч. буллезная и генерализованная пустулезная, и т.д.).

Гидроксихлорохин проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. При беременности препарат должен применяться только по показаниям (СКВ, ревматоидный артрит), когда польза для матери превышает возможный риск для плода. При необходимости в дальнейшем применении препарата следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания (препарат может вызывать у плода или младенца повреждение ЦНС, ретиальное кровотечение и патологическую пигментацию сетчатки; обладает ототоксическим эффектом).

**Плазмаферез.** В мировой практике плазмаферез у пациентов с АФС используется только для лечения катастрофических форм, в т.ч. и сопровождающегося HELLP-синдромом, резистентного к другим видам терапии [Uthman I. et al., 2005]. При этом в основном используется непрерывно-проточный плазмаферез. В нашей стране показания к применению плазмафереза и плазмофильтрации значительно расширены (плазмаферез применяется при ранних и поздних ге-

стозах, резус-сенсбилизации, вирусоносительстве, тяжелой экстрагенитальной патологии).

Возможный механизм работы этого метода при АФС — удаление аутоантител, цитокинов и других медиаторов, что нарушает взаимодействие между фосфолипид-протеиновыми комплексами и эндотелиальными клетками. Вероятно, эти эффекты объясняют успешное применение плазмафереза при КАФС. Дополнительно плазмаферез влияет на эритроциты и макрофаги, иммунокомпетентные клетки, повышая их функциональную активность, улучшает микроциркуляцию, реологические свойства крови.

Применение плазмафереза и плазмофильтрации для терапии невынашивания при АФС на сегодня не имеет достаточного обоснования с учетом соотношения стоимости и эффекта метода, доступности процедуры, частоты осложнений. В качестве терапии выбора плазмаферез может использоваться лишь у пациентов с КАФС в рамках комбинированной терапии совместно с глюкокортикоидами и антикоагулянтами.

Возможными показаниями к применению плазмафереза считаются тяжелые жизнеугрожающие проявления при СКВ, резистентные к другим терапевтическим методам: тяжелое поражение почек, выраженная психоневрологическая симптоматика, КАФС в рамках СКВ, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [Pagnoux C. et al., 2005].

#### 5.7.4.2. Принципы профилактики акушерских осложнений у пациенток с АФС

Нами разработана тактика ведения пациенток с тромбофилией и АФС во время беременности. Если ранее антикоагулянты использовались только для профилактики и лечения ВТЭ, то в настоящее время благодаря изучению роли тромбофилий и АФС не только в патогенезе ВТ, но и широкого круга других заболеваний и патологических состояний, НМГ применяется в акушерстве с целью профилактики типично акушерских осложнений — привычного невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности, СЗРП, тяжелого гестоза и ПОНРП у пациенток с АФС и/или генетическими формами тромбофилии. При этом одновременно осуществляется профилактика ВТЭ.

В настоящее время значительно расширились взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии, что связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на

этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта. Таким образом, патогенетически оправданным считается начало антитромботической терапии еще на этапе подготовке к беременности для обеспечения нормальных процессов имплантации эмбриона, инвазии трофобласта и плацентации, что предопределяет дальнейшее нормальное течение беременности. Это предотвращает развитие таких тяжелых акушерских осложнений, как гестозы, ВУЗРП, ПОНРП, которые клинически проявляются во II–III триместрах беременности, а фактически закладываются на ранних сроках.

Профилактика тромбоземболических и акушерских осложнений у пациенток с АФС и генетическими формами тромбофилии заключается в предгравидарной подготовке с применением фолиевой кислоты (от 400 мкг/сут до 4 мг/сут при гипергомоцистеинемии и/или мутации MTHFR C677C), аспирина в низких дозах (75–81 мг/сут), натурального прогестерона, витаминов группы В, антиоксидантов ( $\omega_3$ -полиненасыщенных жирных кислот), НМГ при повышенных маркерах тромбофилии. В дальнейшем во время беременности мы применяем натуральный прогестерон по показаниям, вплоть до 28–30-й недели беременности, аспирин в низких дозах — во II и до середины III триместров, Магне-В<sub>6</sub>, поливитамины и НМГ — на протяжении всего периода гестации под контролем D-димера и как минимум в течение 10 дней после родов (табл. 5.21).

Мы имеем опыт ведения более 1 тыс. пациенток с генетическими тромбофилиями и АФС, у которых мы с успехом применяли данную тактику. Ее эффективность, по нашим данным, у пациенток с СПП

достигает 90%, с акушерскими осложнениями в анамнезе (гестоз, ВУЗРП) — 96%. Рецидива ВТЭ при беременности не было отмечено ни в одном случае.

Однако в мире однозначных рекомендаций по ведению пациенток с АФС во время беременности до сих пор не разработано. Это прежде всего относится к пациенткам с бессимптомной циркуляцией АФА без предшествующих акушерских и тромбоземболических осложнений. Одни авторы придерживаются активной тактики ведения беременности с применением гепарина и аспирина, другие же больше склоняются в пользу динамического наблюдения за пациентками и назначению аспирина в низких дозах. Во многом разногласия связаны с тем, что влияние различных подклассов АФА и их титров на исходы беременности еще мало изучено, при этом предсказать развитие осложнений беременности бывает крайне трудно, а риск противотромботической терапии во время беременности у данной группы пациенток может таить в себе большую угрозу, чем пользу.

Так, антитела к подгруппам фосфолипидов (в частности, анти- $\beta_2$ -GPI и антител к аннексину V) играют большую роль в патогенезе репродуктивных потерь, чем наличие ВА или антикардиолипинов [Kutteh W.H. et al., 1993]. Остается спорным вопрос о тактике ведения пациенток при отсутствии антител к подгруппам фосфолипидов и с низким титром антикардиолипинов (менее 20 GPL). То же относится и к пациенткам с низким титром АФА IgG и высоким титром АФА IgM, которые не проникают через плаценту и, вероятно, оказывают не столь значительное влияние на течение беременности. Так, было показано, что худ-

Таблица 5.21

Рекомендации по профилактике тромбоземболических и акушерских осложнений у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС

Фертильный цикл	I триместр	II–III триместр	Послеродовой период
Аспирин (75–81 мг/сут) Витамины группы В Фолиевая кислота (400 мкг/сут — 4 мг/сут при гипергомоцистеинемии, мутации MTHFR C677T) НМГ при повышенных маркерах тромбофилии (D-димер, ТАТ, F1+2)* Омега-3 Натуральный прогестерон Гирудотерапия +/-	НМГ под контролем D-димера Фолиевая кислота Натуральный прогестерон Поливитамины для беременных	НМГ под контролем D-димера** Аспирин (75–81 мг/сут) до 38-й недели Фолиевая кислота Натуральный прогестерон (до 28–30-й недели) Поливитамины для беременных Магне-В <sub>6</sub> (с 12–14-й недели)	НМГ не менее 10 дней после родов Переход на варфарин по показаниям Мультивитамины для беременных и кормящих матерей

\* Для профилактики остеопороза одновременно с НМГ рекомендуется назначать препараты кальция (в дозе 1500 мг/день).

\*\* НМГ отменяется за 24 ч до кесарева сечения или с началом родовой деятельности и возобновляется через 6–8 ч после родоразрешения.

шие исходы беременности наблюдались при высоких по сравнению со средними уровнями АФА даже при проведении терапии [Ogasawara A. et al., 1998]. В то же время при анализе факторов неблагоприятных исходов беременности у пациенток с АФА не было выявлено влияние низких и средних титров антикардиолипинов [Branch D.W. et al., 1992].

В таких случаях мы рекомендуем индивидуально оценивать факторы риска акушерских и тромбоемболических осложнений. У данной группы пациенток мы считаем необходимым определение генетических форм тромбофилии.

Терапия в полном объеме показана пациенткам с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе даже при низком титре АФА на момент обследования, при наличии генетических форм тромбофилии, дополнительных факторов риска тромбозов (метаболический синдром, возраст старше 35 лет), заболеваний, протекающих с хроническим ДВС-синдромом (например, сердечно-сосудистая патология, заболевания почек, хронические инфекции и т.д.). При наличии дополнительных факторов риска, с нашей точки зрения, активная тактика обязательна.

#### 5.7.4.3. Тактика ведения пациенток с АФС при планировании ЭКО

АФС считается одной из наиболее частых причин бесплодия, поэтому в клинической практике такие пациентки часто прибегают к помощи искусственных методов зачатия. Кроме того, в связи с неблагоприятным влиянием АФА на процессы имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, АФС относится к важнейшей причине неудач ЭКО, что нередко требует проведения повторного искусственного оплодотворения. По нашим данным, АФА выявляются у 35% пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО в анамнезе, общая частота тромбофилий (генетические + приобретенные) у таких пациентов превышает 80% [Баймурадова С.М., 2006].

Следует помнить, что при стимуляции овуляции уровень эстрадиола в плазме крови увеличивается в 10–20 раз, это может приводить к развитию тромбоемболических осложнений у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС. При индукции овуляции у женщин с АФС, постоянно принимающих варфарин, необходимо перейти на гепарин за 2 нед. до индукции, за 12–24 ч до забора яйцеклетки отменить гепарин и возобновить его прием через 6–8 ч после забора.

При подготовке пациенток с тромбофилиями к ЭКО мы придерживаемся следующей тактики. Подготовка к беременности начинается в фертильном цикле с учетом выявленных дефектов в системе гемостаза. До наступления беременности мы применяли гирудотерапию (до 12 сеансов). Состав секрета медицинской пиявки уникален; на сегодня известно более 60 его компонентов, главным из которых считается гирудин. *Пиявка обладает рядом преимуществ перед лекарственными препаратами:* считается натуральным средством; обладает сбалансированным антиагрегантным, тромболитическим, антикоагулянтным эффектом; улучшает микроциркуляцию и лимфоток, обладает рефлекторным воздействием, в отличие от антикоагулянтных препаратов не вызывает кровотечений.

Одновременно под контролем маркеров тромбофилии (D-димер, ТАТ) назначались НМГ, фолиевая кислота до 5 мг/сут и витамины группы В при гипергомоцистеинемии и мутации MTHFR C677T, антиоксиданты (омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты), низкие дозы аспирина.

Задача патогенетически обоснованной комплексной терапии на этапах подготовки к беременности — синхронизация процессов фибринообразования и фибринолиза, играющих огромное значение в период имплантации эмбриона и инвазии трофобласта, и борьба с целым рядом неблагоприятных эффектов АФА на процессы имплантации.

В результате проведенной терапии беременность самопроизвольно наступила у 69% пациенток с ранними презембрионическими потерями и неудачами ЭКО в анамнезе ( $n = 77$ ). На фоне массивной гормонотерапии в рамках программы ЭКО наблюдаются пораженная гиперкоагуляция и высокие концентрации маркеров тромбофилии.

*У пациенток с трубным бесплодием, отсутствием обеих маточных труб и другими абсолютными показаниями к ЭКО ( $n = 24$ ) мы придерживались следующей тактики.*

1. Начало лечения за 3–4 нед. до ЭКО с применением НМГ в составе комплексной терапии, подбор которой осуществлялся с учетом выявленных дефектов гемостаза.
2. Продолжение антикоагулянтной терапии на фоне гормональной нагрузки в процессе программы ЭКО.
3. Контроль эффективности и корректировка дозы антикоагулянтной терапии при помощи маркеров тромбофилии (ТАТ, D-димер, F1+2,

растворимые комплексы мономеров фибрина — РКМФ) каждые 2 нед., по показаниям — повторное определение уровня гомоцистеина и функции РС.

#### 4. Продолжение антикоагулянтной терапии во время беременности и в послеродовом периоде.

Во время беременности наблюдались угрозы прерывания (в I триместре они составили 33%, во II половине — 8%), преждевременные роды (4%), гестозы легкой степени (16%) и ВУЗРП I степени (8%). Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой ( $n = 150$ ) выявлены только по частоте гестозов и угроз прерывания беременности в I триместре. Во всех случаях беременность закончилась рождением живого ребенка. Тромбоземболических осложнений не было отмечено ни в одном случае.

Таким образом, патогенетически обоснованная профилактика, начиная с фертильного цикла, позволила не только добиться наступления беременности, но и предотвратить акушерские осложнения у пациенток с тромбофилией, а также тромбоземболические осложнения на фоне гормональной перегрузки в рамках программы ЭКО.

#### 5.7.5. Терапевтическая тактика при бессимптомной циркуляции АФА

Спорным вопросом остается тактика пациентов с лабораторными признаками АФА без клинических проявлений заболевания. Четкие рекомендации по ведению таких пациентов на сегодняшний день отсутствуют. Лечение при бессимптомной циркуляции АФА не обязательно, однако следует помнить о том, что риск развития клинических проявлений заболевания у пациентов с только лабораторными признаками АФС в течение последующих 3 лет составляет 40%. У таких пациентов важно определить дополнительные факторы риска тромбозов, как приобретенные (ожирение, сахарный диабет, курение, применение оральных контрацептивов), так и генетические (тромбофилии).

Генетические формы тромбофилии считаются важным прогностическим фактором развития тромбоземболических осложнений при бессимптомной циркуляции АФА. По данным R. Forastiero и соавт. (2001), клинические проявления АФА чаще развиваются у пациентов с одновременным наличием генетических аномалий гемостаза (мутаций FV Leiden, протромбина, MTHFR, PAI-1). Важную роль в профилактике тромбоземболических осложнений у пациентов с АФС

играет борьба с корригируемыми факторами риска. В условиях хронического состояния гиперкоагуляции, связанного с АФС, любой дополнительный стимул может стать причиной декомпенсации и развития клинической картины тромбозов. Однако эффективность устранения корригируемых факторов риска для профилактики прогрессирования АФС на настоящий момент не определена.

В связи с высоким риском акушерских и тромбоземболических осложнений во время беременности у пациенток с циркуляцией АФА мы рекомендуем придерживаться активной тактики. Оценить состояние системы гемостаза, риск развития тромбоземболических и акушерских осложнений и определиться с терапевтической тактикой еще до наступления беременности помогает определение маркеров тромбофилии (D-димер, F1+2, ТАТ). В прекоцепционный период назначаются низкие дозы аспирина, фолиевая кислота, витамины группы В, омега-3, натуральный прогестерон, НМГ при повышенных маркерах тромбофилии. Далее в течение всей беременности необходимо продолжить терапию.

Базовые препараты во время беременности — аспирин в низких дозах (75–81 мг/сут) и НМГ. По нашему мнению, наиболее информативно, с точки зрения прогноза и коррекции дозы НМГ во время беременности, определение молекулярных маркеров тромбофилии.

Антикоагулянтную профилактику продолжают в течение как минимум 10 дней после родов. В дальнейшем для профилактики осложнений АФС может быть эффективным длительное применение низких доз аспирина (75 мг/сут). Так, по данным D. Erkan и соавт. (2001), при наблюдении в течение 8 лет за женщинами с акушерскими осложнениями в анамнезе тромбоземболические осложнения развились у 10% пациенток, принимавших низкие дозы аспирина, и в 59% случаев — при отсутствии профилактики. Следует помнить о том, что оральные контрацептивы у пациенток с АФС категорически противопоказаны.

#### 5.7.6. Терапия при патологии клапанов сердца при АФС

Патология клапанов сердца у пациентов с АФС, по разным данным, выявляется с частотой от 35–50% [Hojnik M. et al., 1996] до 82% [Turel M. et al., 2000], при этом клинически значимые нарушения, требующие оперативного вмешательства, развиваются у 5% пациентов. По данным G. Neshet и соавт. (1997), аномалии

клапанов обнаруживаются при первичном АФС в 36% случаев, при вторичном АФС на фоне СКВ — в 48% и при СКВ без признаков АФС — в 35%. Все пациенты с поражением клапанов при АФС входят в группу высокого риска по артериальным тромбоэмболическим осложнениям. У пациентов с АФС отмечается высокая летальность после операций на сердце (20%), а также в отдаленном периоде вследствие необходимости повторных операций и тромбоэмболических осложнений [Berkun Y. et al., 2004].

Наиболее часто наблюдается утолщение створок клапанов с формированием недостаточности или стеноза клапана. В 60% случаев поражаются створки митрального клапана, в 30% одновременно с митральным затрагивается и аортальный клапан, а в 8% — трикуспидальный. Повышенные титры антикардиолипидов коррелируют с более высокой частотой поражения клапанов сердца. В качестве основного механизма патогенеза рассматривается отложение на поверхности створок клапанов комплексов из антител и компонентов комплемента. При гистопатологическом исследовании в створках клапанов выявляются отложения фибрина, сосудистая пролиферация, фиброз и кальциноз.

Тактика ведения пациентов с АФС и патологией клапанов сердца представляет значительные трудности и окончательно не разработана. Патогенетически

обоснованно применение антикоагулянтов и антиагрегантов, что особенно важно для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Однако антикоагулянтная терапия, вероятно, не способствует обратному развитию клапанных поражений. По данным исследования N. Espinola-Zavaleta и соавт. (1999), при повторном проведении чреспищеводной эхокардиографии через год после первого обследования при терапии аспирином (100 мг/сут) и/или варфарином (МНО > 3,0) в течение периода наблюдения 13 пациентов с первичным АФС состояние клапанов осталось прежним у 46% больных, а прогрессирование клапанных поражений отмечено у 54%.

В настоящий момент не существует ни одного систематического исследования об эффективности иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии при поражении клапанов сердца при АФС. Существуют данные об эффективности преднизолона (40–60 мг/сут) при остром развитии сердечной недостаточности у пациентов с митральной регургитацией и утолщением створок клапана. Терапия приводила к улучшению функций клапана за счет уменьшения регургитации и толщины створок клапана [Lockshin M.D. et al., 2003]. В то же время, по другим данным, терапия глюкокортикоидами при поражении клапанов не эффективна [Hojnik M. et al., 1996]. Возможно, применение глюко-

Таблица 5.22

Рекомендации по ведению с поражением сердца и легких при АФС

Заболевание	Частота при		Тактика ведения
	первичном АФС	вторичном АФС	
Поражения клапанов	35–50%	35–50%	При бессимптомном течении — аспирин 75 мг/сут пожизненно. При тромбоэмболических осложнениях варфарин (МНО 2,0–3,0) или НМГ длительно. При остро развившейся сердечной недостаточности, потенциально обратимом поражении клапанов возможно применение глюкокортикоидов
Внутрисердечный тромб	Частота не определена		Оптимальная тактика не известна. Варфарин (МНО > 3) и/или оперативное вмешательство
Диастолическая дисфункция левого желудочка	Не определена	23–32%	Оптимальная терапия не известна
Хроническая легочная гипертензия	1–3%	4% клинически выраженная, 16% по данным чреспищеводной Эхо-КГ	Варфарин (МНО 2,0–3,0). Установка кава-фильтра при рецидивирующих ТЭЛА. Оксигенотерапия, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, дигоксин. Эпопростенол, бозентан при легочной гипертензии III–IV функционального класса

Примечание: АФС — антифосфолипидный синдром; МНО — международное нормализованное отношение; НМГ — низкомолекулярный гепарин; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; Эхо-КГ — эхокардиография.

кортикоидов целесообразно при потенциально обратимых поражениях клапанов при их остром развитии, сопровождающихся нарушением гемодинамики. Имеются данные, что глюкокортикоиды способствуют исчезновению вегетаций, однако их применение может приводить к значительной рубцовой деформации и дисфункции клапана [Hojnik M. et al., 1996].

При отсутствии клинических проявлений у пациентов с аномалиями клапанов сердца при АФС рекомендуется постоянный прием аспирина для профилактики артериальных тромбоземболий. У пациентов с тромбоземболическими осложнениями в анамнезе рекомендуется длительная терапия варфарином или НМГ (табл. 5.22).

#### 5.7.7. Терапевтическая тактика у пациентов с АФС и легочной гипертензией

Впервые связь между циркуляцией АФА и развитием легочной гипертензии обнаружили в 1983 г. R. Asherson и соавт. Клинические проявления легочной гипертензии развиваются у 1,8% пациентов со вторичным АФС на фоне СКВ и у 3,5% пациентов с первичным АФС [Vianna et al., 1994]. В то же время при более тщательном обследовании с применением чреспищеводной Эхо-КГ легочная гипертензия была выявлена у 16% пациентов с СКВ [Lockshin M.D. et al., 2003]. При хронической легочной гипертензии циркуляция АФА обнаруживается примерно у 10–50% пациентов [Espinosa G. et al., 2002].

Основным механизмом развития легочной гипертензии при АФС считается хроническая тромбоземболия мелких ветвей легочной артерии. Кроме того, описаны такие патогенетические факторы, как активация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов легких под действием АФА. Последние активируют ЭК, стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), протромботических факторов (PAI-1, фактор активации тромбоцитов — PAF), эндотелина-1, мощнейшего вазоконстриктора и стимулятора пролиферации мышечных клеток сосудов.

Терапия у пациентов с хронической легочной гипертензией и АФС должна включать пожизненный прием антикоагулянтов для профилактики рецидивирующих тромбозов. При клинически явных рецидивах тромбоземболий на фоне адекватной терапии варфарином возможна установка кава-фильтра.

Широко применяются при легочной гипертензии блокаторы кальциевых каналов, обладающие

вазодилатирующими свойствами, оксигенотерапия, диуретики, дигоксин. Обычно для достижения клинического эффекта блокаторы кальциевых каналов необходимо назначать в дозах, в 5–10 раз превышающих дозы, используемые для лечения артериальной гипертензии.

Среди препаратов нового поколения для лечения легочной гипертензии выделяют аналоги простациклина. *Эпопростенол* позволяет увеличить сердечный выброс, повысить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить выживаемость при хронической легочной гипертензии [Barst R.J. et al., 1996]. Недостатки препарата: необходимость ежедневного внутривенного введения через постоянный катетер, обязательна периодическая оценка состояния гемодинамики при помощи инвазивных методов с целью контроля эффективности и профилактики передозировки препарата, его высокая стоимость. В процессе лечения подбирают дозу в зависимости от переносимости и эффективности эпопростенола. Возможно формирование толерантности к препарату, что требует увеличения его дозы. При прекращении приема препарата возможен эффект отмены с резким ухудшением состояния. Эпопростенол одобрен FDA для терапии у пациентов с хронической легочной гипертензией III–IV функционального класса.

Также известны рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по применению и других аналогов простациклина у пациентов с хронической легочной гипертензией: трепростенила (простаноид для подкожного применения) [Simonneau G. et al., 2002], берапроста (простаноид для перорального применения) [Galie N. et al., 2002], илопроста (ингаляционный простаноид) [Olschewski N. et al., 2002]. Через 12 нед. терапии проводилась оценка функционального класса сердечной недостаточности, переносимости физической нагрузки по тесту с 6-минутной ходьбой, параметров гемодинамики. В результате была показана умеренная эффективность препаратов, а результат от терапии сохранялся в течение 18 мес. в группе трепростенила и в течение года в группе берапроста. Пока ни один из этих препаратов не был одобрен FDA и не нашел широкого использования.

Недавно FDA одобрила применение антагониста рецептора эндотелина бозентана для лечения пациентов с хронической легочной гипертензией III–IV функционального класса [Rubin L.J. et al., 2002].

К сожалению, летальность у пациентов с хронической легочной гипертензией и АФС продолжает оставаться высокой. Однако описаны случаи выжи-



ваемости у таких пациентов в течение более 20 лет [Nagai H. et al., 1997].

#### 5.7.8. Терапия при тромбоцитопении у пациентов с АФС

Тромбоцитопения выявляется примерно у 20–40% пациентов с АФС [Khamashta M.A., 2000]. В большинстве случаев у пациентов с АФС наблюдается умеренная тромбоцитопения (количество тромбоцитов не менее  $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ ), не требующая специального лечения, однако в 10% случаев тромбоцитопения достигает критических значений (менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) и расценивается как тяжелая. Очень важно помнить о том, что тромбоцитопения не предупреждает развитие тромбозов при АФС. Так, даже при тяжелой тромбоцитопении у пациентов с АФС геморрагические осложнения развиваются лишь в 6% случаев, а тромбоэмболические — в 9% наблюдений [Khamashta M.A., 2000].

При количестве тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  режимы антикоагулянтной терапии менять не следует. При тромбоцитопении менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  в связи с риском кровотечений рекомендуется уменьшить дозу варфарина и начать терапию глюкокортикоидами ( $0,5\text{--}1 \text{ мг/кг/сут}$ ). Однако длительная ремиссия при терапии стероидами наступает лишь примерно в 15% (так же как и у пациентов с иммунной тромбоцитопенией без циркуляции АФА) [Stasi R. et al., 1994].

Одним из возможных методов терапии тромбоцитопении у пациентов с АФС считается применение ВВИГ. Назначение ВВИГ в дозе  $0,4 \text{ мг/кг/сут}$  в течение 5 дней или  $1 \text{ мг/кг/сут}$  в течение 2 дней подряд позволяет значительно уменьшить выраженность тромбоцитопении и остановить прогрессирующее снижение уровня тромбоцитов, в т.ч. и при тромбоцитопении у пациенток с АФС во время беременности. К сожалению, эффект ВВИГ часто не сохраняется на длительное время, что требует повторного введения препарата. В связи с риском осложнений терапии ВВИГ, в том числе и вследствие возможной передачи вирусных инфекций, препарат должен применяться в случае неэффективности глюкокортикоидов.

При резистентности к терапии глюкокортикоидами и ВВИГ эффективный метод лечения — спленэктомия, которая позволяет добиться устойчивого эффекта более чем у 70% пациентов. Однако оперативное вмешательство у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией на фоне АФС само по себе представляет высокий риск в отношении развития как тромбоэмболических,

так и геморрагических осложнений. Тактика при последних у пациентов с тромбоцитопенией четко не определена. Наиболее обосновано применение глюкокортикоидов и свежезамороженной плазмы.

Кроме того, теоретически подходит при тромбоцитопении, сопровождающей АФС, применение целого ряда других препаратов, способных подавить активность тромбоцитов. Так, при применении варфарина снижается образование тромбина — мощного активатора тромбоцитов — и, следовательно, потребление тромбоцитов. Низкие дозы аспирина снижают способность тромбоцитов к агрегации и могут быть эффективны при тромбоцитопении, обусловленной наличием антител к тромбоцитарному гликопротеину IIb/IIIa, активирующих агрегацию [Alarcon-Segovia D. et al., 1989]. Агрегация тромбоцитов снижается также под действием гидроксихлорохина.

#### 5.8. Течение и прогноз АФС

Развитие тромбоэмболических осложнений, деменции, надпочечниковой недостаточности, поражение клапанов сердца, развитие легочной гипертензии и вовлечение почек позволяют говорить об АФС как о тяжелом синдроме с мультиорганным поражением.

При анализе течения СКВ у 1 тыс. пациентов в течение 10 лет было показано, что в первые 5 лет к главной причине смерти у этих пациентов относится обострение основного заболевания и инфекционные осложнения (28,9%), а в последующие 5 лет — тромбоэмболические осложнения (26,1%) [Cervera R. et al., 2003]. Влияние на прогноз заболевания оказывают также и дополнительные факторы риска тромбозов, в т.ч. и генетически обусловленные. Так, недавно была доказана роль мутаций FV Leiden и протромбина в развитии венозных тромботических осложнений у пациентов с СКВ и вторичным АФС [Brouwer J.L. et al., 2004]. Таким образом, один из важнейших факторов, определяющих исход у пациентов с СКВ и АФС, — тромбоэмболические осложнения. Пациенты с СКВ входят в группу высокого риска в отношении развития тромбоэмболических осложнений, причем риск этот значительно выше у пациентов с ВА и антикардиолипинами, т.е. при наличии маркеров АФС. Бóльший риск ВТ наблюдался при наличии ВА по сравнению с циркуляцией антикардиолипинов. Результаты недавнего метаанализа свидетельствуют об увеличении риска тромбозов у пациентов с СКВ в 2 раза при циркуляции антикардиолипинов и в 6 раз у пациентов с СКВ и ВА [Wahl D.G. et al., 1997].



Прогноз у пациентов с СКВ и АФС хуже по сравнению с пациентами с СКВ и без АФС. Установлено, что ВА — это один из факторов, уменьшающих выживаемость у пациентов с СКВ [Doria A. et al., 2006].

К выраженным симптомам АФС относятся венозные и артериальные тромбозы, тромбоцитопения, анемия, сетчатое ливедо, кожные язвы, легочная гипертензия, поперечная миелит. Наоборот, лимфопения не характерна для АФС, и при ее наличии следует заподозрить СКВ.

При анализе 62 пациентов с СКВ было показано, что симптомы АФС могут быть как первым возникновением СКВ, развиться после признаков СКВ, а также наблюдаться одновременно с клинической картиной СКВ. В среднем АФС проявляется в течение одного года после установления диагноза СКВ. Критерии, достаточные для подтверждения диагноза АФС и СКВ, устанавливаются в течение 0,2–3,9 лет. При вторичном АФС в 40% случаев тромбозы развиваются в течение первого года заболевания. Оклюзия церебральных сосудов в большинстве случаев относится к более поздним проявлениям.

Нередко симптомы СКВ присоединяются к первичному АФС. Возникновение АФС происходит с частотой  $9,3 \pm 3,8$  на 1 тыс. пациентов в год [Asherson R.A. et al., 2002]. При этом наиболее вероятно развитие СКВ в течение первых 4 лет с момента появления симптомов АФС. В то же время авторы отмечают ряд различий между первичным и вторичным АФС: более высокие титры АФА у пациентов с первичным АФС, специфическая клиническая картина для первичного и вторичного АФС (так для первичного АФС более характерны артериальные и ВТ и СПП, а для вторичного — гемолитическая анемия, тромбоцитопения, сетчатое ливедо, гипокомплементемия).

Однако при последнем пересмотре классификации термин *первичный и вторичный АФС* был подвергнут критике [Miyakis S. et al., 2006]. В настоящее время остается не ясным, считать ли АФС и СКВ двумя отдельными заболеваниями, служит ли СКВ фоном для развития АФС или СКВ и АФС относятся к проявлению одного и того же патологического процесса. Связь между АФА и СКВ требует дальнейших исследований. Однако на сегодня более важна диагностика сопутствующей иммунной патологии у пациентов с АФС, а не разделение АФС на первичный и вторичный.

При наблюдении за пациентами со вторичным АФС на фоне СКВ было отмечено, что наиболее часто сочетаются друг с другом следующие симптомы: тромбоцитопения и анемия (синдром Эванса, син.

синдром Фишера—Эванса), тромбоцитопения и ВТ, ВТ и сетчатое ливедо, гемолитическая анемия и сетчатое ливедо. При наличии одного клинического симптома вторичный АФС в среднем развивается через 3 года. При наличии ВТ в анамнезе существует большая вероятность рецидива тромбоза именно в венозном русле, такая же закономерность характерна и для артериальных тромбозов, и что интересно, и для нетромботических проявлений АФС, таких как гемолитическая анемия, СПП, поражение нервной системы. Возможно, это свидетельствует о различии патогенетических механизмов проявлений АФС или обусловлено разной специфичностью АФА.

Риск развития клинических проявлений АФС (тромбозов, осложнений беременности и т.д.) выше у пациентов с постоянно высоким уровнем АФА по сравнению с пациентами с интермиттирующим повышением титров АФА. Содержание АФА зависит от активности патологического процесса и может снижаться при лечении. Снижение концентрации антикардиолипинов наблюдается при терапии глюкокортикоидами и другими иммунодепрессантами. Показано, что для подавления IgM нужны меньшие концентрации глюкокортикоидов, чем для уменьшения титров IgG [Alarcon-Segovia D. et al., 1989]. Однако эффективность иммуносупрессивной терапии для профилактики тромбозов у пациентов с вторичным АФС на фоне СКВ остается неизвестной. В то же время польза от снижения уровня АФА может не оправдывать риск, связанный с побочными эффектами такой терапии.

Следует отметить, что концентрация анти- $\beta_2$ -GPI, IgM и IgG аКЛ может значительно снижаться в острой фазе тромбозов, что связано с потреблением этих антител в процессе тромбообразования и указывает на их непосредственное участие в патогенезе тромбозов. Таким образом, при получении отрицательных результатов анализов на наличие АФА в острый период тромбозов анализ следует повторить еще раз через несколько недель. Снижение уровня АФА наблюдается также и у пациентов с СКВ при нефротическом синдроме, сопровождающемся значительной потерей белка. Точно также у пациенток с АФС анти- $\beta_2$ -GPI может не обнаруживаться в крови при тяжелой форме гестоза, однако выявляться в высоких концентрациях в моче.

Наличие АФС не только влияет на выживаемость, но и утяжеляет течение симптомов, характерных для СКВ. При наблюдении в течение 2 лет за пациентами с СКВ с неврологической и психиатрической симптоматикой было показано, что более неблагоприятное те-

чение заболевания, большая площадь фокальных поражений белого вещества головного мозга и худший прогноз наблюдаются у пациентов с АФС [Gulko R.S. et al., 1993]. Нарушение когнитивных функций под влиянием АФА обусловлено как микротромбозами, так и непосредственным воздействием АФА на ткани мозга. Кроме того, поражение почек при АФС, имеющее тромботическую природу, усугубляет течение волчаночного нефрита, а фиброз и атрофия ткани почек, связанные с ишемией коркового вещества почек, приводят к развитию злокачественной гипертензии и при отсутствии волчаночного нефрита. У 75% пациентов с АФС при поражении почек развиваются хроническая почечная недостаточность, а в 50% случаев — злокачественная гипертензия. АФА считаются фактором риска развития атеросклероза и могут способствовать увеличению заболеваемости и смертности от ССЗ.

Летальность у пациентов с первичным и вторичным АФС в течение 10 лет составляет 10%. При анализе течения первичного АФС в течение 10 лет было показано, что у 38% пациентов выявляются органичные поражения, а у 20,5% пациентов отмечается значительное снижение работоспособности [Erkan D. et al., 2000].

## Литература

- Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии повторных потерь плода, обусловленных приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 260 с.
- Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 268 с.
- Громыко Г.Л., Зубжицкая Л.Б. Особенности течения и исходы беременностей у женщин с антифосфолипидным синдромом // Матер. Всерос. научн.-практ. конф. — Екатеринбург, 1999.
- Калашникова Л.А. Нарушение мозгового кровообращения и другие неврологические проявления антифосфолипидного синдрома // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. — 1997. — Т. 97. — № 10. — С. 63–73.
- Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М. и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. — М.: Триада-Х, 2005. — 215 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.
- Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром. — М.: РУССО, 2000. — 373 с.
- Alarcon-Segovia D., Sanchez-Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome // J. Rheumatol. — 1989. — V. 16 (10). — P. 1359–1361.
- Amengual O., Atsumi T., Khamashta M.A. et al. Specificity of ELISA for antibody to  $\beta_2$ -glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome // Brit. J. Rheumatol. — 1996. — V. 35. — P. 1239–1243.
- Amengual O., Atsumi T., Khamashta M.A. et al. The role of the Tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with the antiphospholipid syndrome // Tromb. Haemost. — 1998. — V. 79 (2). — P. 276–281.
- Amergual O., Atsumi T., Khamashta M.A. Auto antibodies against oxidized low density lipoprotein in antiphospholipid syndrome // Brit. J. Rheumatol. — 1997. — V. 36. — P. 964–968.
- Amiral J., Larrivaz I., Cluzeau D. et al. Standardization of immunoassays for antiphospholipid antibodies with  $\beta_2$ -GPI and role of other phospholipids cofactor // Haemostasis. — 1994. — V. 24. — P. 191–203.
- Aoki K.A., Dubkiewicz A.B., Matsuura E. et al. Clinical significance of beta-2-glycoprotein-1 — dependent anticardiolipin antibodies in the reproductive autoimmune failure syndrome: correlation with conventional antiphospholipid antibody detection system // J. Obstet. Gynecol. — 1995. — V. 172. — P. 926–931.
- Arnout J. Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulants // Thromb. Haemost. — 2001. — V. 86. — P. 83–91.
- Arnout J. Detection of antiphospholipid antibodies // Thromb. Haemost. — 2003. — V. 68. — P. 1740–3340.
- Arvieux J., Roussel B., Ponard D. et al. IgG<sub>2</sub> subclass restriction of anti-beta-2-glycoprotein-1 antibodies in autoimmune patients // Clin. Exp. Immunol. — 1994. — V. 95 (2). — P. 310–315.
- Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome / Clinical and laboratory features of 50 patients // Medicine. — 1998. — V. 77 (3). — P. 195–207.
- Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C. et al. The antiphospholipid syndrome II. Autoimmune thrombosis. — Netherlands, 2002. — 457 p.
- Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. The «primary» antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features // Medicine. — 1989. — V. 68. — P. 366–374.
- Asherson R.A., Mackworth-Young C.G., Boey M.L. et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus // Brit. Med. J. — 1983. — V. 287 (6398). — P. 1024–1025.

*Backos M., Rai R., Baxter N. et al.* Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1999. — V. 106 (2). — P. 102–107.

*Balasch J., Carmona F., Lopez-Soto A. et al.* Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome // *Hum. Reprod.* — 1993. — V. 8 (12). — P. 2234–2239.

*Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al.* A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group // *New Engl. J. Med.* — 1996. — V. 334 (5). — P. 296–302.

*Berkun Y., Elami A., Meir K. et al.* Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2004. — V. 127 (2). — P. 414–420.

*Bevers E.M., Galli M., Barbui T. et al.* Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin // *Thromb. Haemost.* — 1991. — V. 66 (6). — P. 629–632.

*Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F. et al.* Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. — UK: Cambridge University press, 2006. — P. 604.

*Blank M., George J., Fishman P. et al.* Ciprofloxacin immunomodulation of experimental antiphospholipid syndrome associated with elevation of interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression // *Arthritis Rheum.* — 1998. — V. 41 (2). — P. 224–232.

*Bose P., Black S., Kadyrov M. et al.* Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — V. 192 (1). — P. 23–30.

*Branch D.W., Peaceman A.M., Druzin M. et al.* A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — V. 182. — P. 122–127.

*Branch D.W., Silver R.M., Blackwell J.L. et al.* Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience // *Obstet. Gynecol.* — 1992. — V. 80 (4). — P. 614–620.

*Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B. et al.* Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update // *Thromb. Haemostas.* — 1996. — V. 74. — P. 1185–1190.

*Brey R.L., Abbott R.D., Curb J.D. et al.* Beta-2-glycoprotein-1 dependent anticardiolipin antibodies and risk of

ischemic stroke and myocardial infarction: the honolulu heart program // *Stroke.* — 2001. — V. 32 (8). — P. 1701–1706.

*Brouwer J.L., Bijl M., Veeger N.J. et al.* The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus // *Blood.* — 2004. — V. 104 (1). — P. 143–148.

*Buchanan N.M., Toubi E., Khamashta M.A. et al.* Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases // *Ann. Rheum. Dis.* — 1996. — V. 55 (7). — P. 486–488.

*Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D. et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — V. 126 (3). — P. 401–428.

*Caccavo D., Vaccaro F., Ferri G.M. et al.* Anti-idiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use // *J. Autoimmun.* — 1994. — V. 7 (4). — P. 537–548.

*Calvo-Alen J., Toloza S.M., Fernandez M. et al.* LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients // *Arthritis Rheum.* — 2005. — V. 52 (7). — P. 2060–2068.

*Carp H.J., Ahirom R., Mashiach S. et al.* Intravenous immunoglobulin in women with five or more abortions // *Amer. J. Reprod. Immunol.* — 1996. — V. 35 (4). — P. 360–362.

*Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al.* European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients // *Medicine.* — 2003. — V. 82 (5). — P. 299–308.

*Clowse M.E., Magder L., Witter F. et al.* Hydroxychloroquine in lupus pregnancy // *Arthritis Rheum.* — 2006. — V. 54 (11). — P. 3640–3647.

*Cojocaru I.M., Cojocaru M., Musuroi C. et al.* Study of anticardiolipin and anti-beta-2-glycoprotein I antibodies in patients with ischemic stroke // *Rom. J. Intern. Med.* — 2003. — V. 41 (2). — P. 189–204.

*Cosmi B., Legnani C., Cini M. et al.* The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients // *Haematologica.* — 2005. — V. 90 (5). — P. 713–715.

Cowchock F.S., Reece E.A., Balaban D. et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — V. 166 (5). — P. 1318–1323.

Cowchock S. Antibodies and pregnancy loss // *New Engl. J. Med.* — 1997. — V. 17. — P. 197–198.

Cowchock S. Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome // *Lupus.* — 1996. — V. 5 (5). — P. 467–472.

Crowther M.A., Ginsberg J.S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome // *New Engl. J. Med.* — 2003. — V. 349 (12). — P. 1133–1138.

Crowther M.A., Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis // *Thromb. Res.* — 2005. — V. 115 (1–2). — P. 3–8.

Del Papa N., Guidali L., Spatola L. et al. Relationship between antiphospholipid and antiendothelial cell antibodies III: beta-2-glycoprotein I mediates the antibody binding to endothelial membranes and induces the expression of adhesion molecules // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1995. — V. 13 (2). — P. 179–185.

Dentali F., Manfredi E., Crowther M. et al. Long-duration therapy with low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid antibody syndrome resistant to warfarin therapy // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3 (9). — P. 2121–2123.

Derksen R.H., de Groot P.G., Kater L. et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment // *Ann. Rheum. Dis.* — 1993. — V. 52 (9). — P. 689–692.

Di Simone N., Meroni P.L., de Papa N. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta-2-glycoprotein I // *Arthritis Rheum.* — 2000. — V. 43 (1). — P. 140–150.

Doria A., Iaccarino L., Ghirardello A. et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus // *Amer. J. Med.* — 2006. — V. 119 (8). — P. 700–706.

Edwards M.H., Pierangeli S., Liu X. et al. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice // *Circulation.* — 1997. — V. 96 (12). — P. 4380–4384.

Erkan D., Yazici Y., Sobel R. et al. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years // *J. Rheumatol.* — 2000. — V. 27 (12). — P. 2817–2821.

Espinola R.G., Pierangeli S.S., Gharavi A.E. et al. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by

human IgG antiphospholipid antibodies // *Thromb. Haemost.* — 2002. — V. 87 (3). — P. 518–522.

Espinola-Zavaleta N., Vargas-Barron J., Colmenares-Galvis T. et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome // *Amer. Heart J.* — 1999. — V. 137 (5). — P. 973–978.

Espinosa G., Cervera R., Font J. et al. The lung in the antiphospholipid syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — V. 61 (3). — P. 195–198.

Finazzi G., Marchioli R., Brancaccio V. et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS) // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3 (5). — P. 848–853.

Fishman P., Falach-Vaknine E., Zigelman R. et al. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by in vivo administration of recombinant interleukin-3 // *J. Clin. Invest.* — 1993. — V. 91 (4). — P. 1834–1837.

Fitzmaurice D.A., Blann A.D., Lip G.Y. Bleeding risks of antithrombotic therapy // *B.M.J.* — 2002. — V. 325 (7368). — P. 828–831.

Forastiero R., Martinuzzo M., Adamczuk Y. et al. The combination of thrombophilic genotypes is associated with definite antiphospholipid syndrome // *Haematologica.* — 2001. — V. 86 (7). — P. 735–741.

Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2002. — V. 39 (9). — P. 1496–1502.

Galli M., Barbui T. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: strength of association // *Hematol. J.* — 2003. — V. 4 (3). — P. 180–186.

Galli M., Comfurius P., Maassen C. et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor // *Lancet.* — 1990. — V. 335 (8705). — P. 1544–1547.

Galli M., Cortelazzo S., Barbui T. In vivo efficacy of intravenous gammaglobulins in patients with lupus anticoagulant is not mediated by an anti-idiotypic mechanism // *Amer. J. Hematol.* — 1991. — V. 38 (3). — P. 184–188.

Geva E., Yaron Y., Lessing J.B. et al. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* — 1994. — V. 62 (4). — P. 802–806.

Ginsberg J.S., Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy // *Chest.* — 1998. — V. 114 (5). — P. 524–530.

- Girardi G., Berman J., Redecha P. et al.* Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome // *J. Clin. Invest.* — 2003. — V. 112 (11). — P. 1644–1654.
- Giron-Gonzalez J.A., Garcia del Rio E., Rodriguez C. et al.* Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals // *J. Rheumatol.* — 2004. — V. 31 (8). — P. 1560–1567.
- Grab D., Paulus W.E., Erdmann M. et al.* Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2000. — V. 15 (1). — P. 19–27.
- Gulko P.S., Reveille J.D., Koopman W.J. et al.* Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical correlates, HLA associations, and impact on survival // *J. Rheumatol.* — 1993. — V. 20 (10). — P. 1684–1693.
- Harris E.N., Pierangeli S.S.* Utilization of intravenous immunoglobulin therapy to treat recurrent pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome: a review // *Scand. J. Rheumatol.* — 1998. — V. 107. — P. 97–102.
- Hatasaka H.H.* Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions, and incidence // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1994. — V. 37 (3). — P. 625–634.
- Hojnik M., George J., Ziporen L. et al.* Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome // *Circulation.* — 1996. — V. 93 (8). — P. 1579–1587.
- Holers V.M., Girardi G., Mo L. et al.* Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss // *J. Exp. Med.* — 2002. — V. 195 (2). — P. 211–220.
- Ieko M., Sawada K., Koike T. et al.* The putative mechanism of thrombosis in antiphospholipid syndrome: impairment of the protein C and the fibrinolytic systems by monoclonal anticardiolipin antibodies // *Sem. Thromb. Hemost.* — 1999. — V. 25 (5). — P. 503–507.
- Jacob H., Xiao-Xuan Wn.* Antibody-Mediated Disruption of the Annexin-V Antithrombotic Shield: a new Mechanism for Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome // *Thromb. Hemost.* — 1999. — V. 82 (2). — P. 649–656.
- Joseph J.E., Donohoe S., Harrison P. et al.* Platelet activation and turnover in the primary antiphospholipid syndrome // *Lupus.* — 1998. — V. 7. — P. 333–340.
- Khamashta M.A., Buchanan N.M., Hughes G.R.* The use of hydroxychloroquine in lupus pregnancy: the British experience // *Lupus.* — 1996. — V. 5 (1). — P. 65–66.
- Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al.* The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome // *New Engl. J. Med.* — 1995. — V. 332 (15). — P. 993–997.
- Khamashta M.A.* Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. — London: Springer-Verlag, 2000. — P. 474.
- Khamashta M.A.* Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. — London: Springer-Verlag, 2006. — V. 15. — P. 181.
- Kim Y.U., Kinoshita T., Molina H. et al.* Mouse complement regulatory protein Crry/p65 uses the specific mechanisms of both human decay-accelerating factor and membrane cofactor protein // *J. Exp. Med.* — 1995. — V. 181 (1). — P. 151–159.
- Kondo C., Mizuno M., Nishikawa K. et al.* The role of C5a in the development of thrombotic glomerulonephritis in rats // *Clin. Exp. Immunol.* — 2001. — V. 124 (2). — P. 323–329.
- Krause I., Blank M., Shoenfeld Y.* Anti-DNA and antiphospholipid antibodies in IVIG preparations: in vivo study in naive mice // *J. Clin. Immunol.* — 1998. — V. 18 (1). — P. 52–60.
- Kutteh W.H., Lyda E.C., Abraham S.M. et al.* Association of anticardiolipin antibodies and pregnancy loss in women with systemic lupus erythematosus // *Fertil. Steril.* — 1993. — V. 60 (3). — P. 449–455.
- Kutteh W.H.* Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — V. 174 (5). — P. 1584–1589.
- Laskin C.A., Bombardier C., Hannah M.E. et al.* Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss // *New Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337 (3). — P. 148–153.
- Levy R.A., Avvad E., Porto L.C. et al.* Placental pathology in antiphospholipid syndrome // *Lupus.* — 1998. — V. 7 (2). — P. 81–85.
- Lockshin M., Tenedios F., Petri M. et al.* Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report // *Lupus.* — 2003. — V. 12 (7). — P. 518–523.
- Lockshin M.D., Druzin M.L., Qamar T.* Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — V. 160 (2). — P. 439–443.
- Lubbe W.F., Butler W.S., Palmer S.J. et al.* Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant // *Lancet.* — 1983. — V. 1 (8338). — P. 1361–1363.
- Marzusch K., Dietl J., Klein R. et al.* Recurrent first trimester spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a pilot study of treatment with intravenous immunoglobulin // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1996. — V. 75 (10). — P. 922–926.

- McVerry B.A., Spearing R., Smith A. SLE anticoagulant: transient inhibition by high dose immunoglobulin infusions // *Brit. J. Haematol.* — 1985. — V. 61 (3). — P. 579–580.
- Meroni P.L., Raschi E., Testoni C. et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta-2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype // *Arthritis Rheum.* — 2001. — V. 44 (12). — P. 2870–2878.
- Meroni P.L., Raschi E., Testoni C. et al. Antiphospholipid antibodies and the endothelium // *Rheum. Dis. Clin. North Amer.* — 2001. — V. 27 (3). — P. 587–602.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — V. 4 (2). — P. 295–306.
- Nagai H., Yasuma K., Katsuki T. et al. Primary antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension with prolonged survival. A case report // *Angiology.* — 1997. — V. 48 (2). — P. 183–187.
- Nangaku M., Alpers C.E., Pippin J. et al. CD59 protects glomerular endothelial cells from immune-mediated thrombotic microangiopathy in rats // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 1998. — V. 9 (4). — P. 590–597.
- Nesher G., Ilany J., Rosenmann D. et al. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 1997. — V. 27 (1). — P. 27–35.
- Noble L.S., Kutteh W.H., Lashey N. et al. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin // *Fertil. Steril.* — 2005. — V. 83 (3). — P. 684–690.
- Ogasawara M., Sasa H., Katano K. et al. Recurrent abortion and moderate or strong antiphospholipid antibody production // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 1998. — V. 62 (2). — P. 183–188.
- Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.* — 2002. — V. 347 (5). — P. 322–329.
- Oshiro B.T., Silver R.M., Scott J.R. et al. Antiphospholipid antibodies and fetal death // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — V. 87 (4). — P. 489–493.
- Pagnoux C., Korach J.M., Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005 // *Lupus.* — 2005. — V. 14 (11). — P. 871–877.
- Palareti G., Legnani C., Cosmi B. et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped // *Thromb. Haemost.* — 2002. — V. 87 (1). — P. 7–12.
- Parke A., West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* — 1996. — V. 23 (10). — P. 1715–1718.
- Petri M., Lakatta C., Magder L. et al. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis // *Amer. J. Med.* — 1994. — V. 96 (3). — P. 254–259.
- Petri M. Hydroxychloroquine: past, present, future // *Lupus.* — 1998. — V. 7 (2). — P. 65–67.
- Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis // *Lupus.* — 1996. — V. 5 (1). — P. 16–22.
- Pierangeli S.S., Espinola R., Liu X. et al. Identification of an Fc gamma receptor-independent mechanism by which intravenous immunoglobulin ameliorates antiphospholipid antibody-induced thrombotic phenotype // *Arthritis Rheum.* — 2001. — V. 44 (4). — P. 876–883.
- Pierangeli S.S., Harris E.N. Probing antiphospholipid-mediated thrombosis: the interplay between anticardiolipin antibodies and endothelial cells // *Lupus.* — 2003. — V. 12 (7). — P. 539–545.
- Redman A.R., Allen L.C. Warfarin versus aspirin in the secondary prevention of stroke: the WARSS study // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2002. — V. 4 (4). — P. 319–325.
- Rosove M.H., Brewer P.M. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — V. 117 (4). — P. 303–308.
- Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *New Engl. J. Med.* — 2002. — V. 346 (12). — P. 896–903.
- Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.V., Ugalde J. et al. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — V. 164 (1). — P. 77–82.
- Schulman S., Svenungsson E., Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group // *Amer. J. Med.* — 1998. — V. 104 (4). — P. 332–338.
- Sher G., Matzner W., Feinman M. et al. The selective use of heparin/aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G, in the management of antiphospholipid antibody-positive women undergoing in vitro fertilization // *Amer. J. Reprod. Immunol.* — 1998. — V. 40 (2). — P. 74–82.

*Sherer Y., Wu R., Kraus I. et al.* Antiphospholipid antibody levels in intravenous immunoglobulin (IVIg) preparations // *Lupus*. — 2001. — V. 10 (8). — P. 568–570.

*Shoenfeld Y., Blank M., Sherer Y.* Induction and treatment of the antiphospholipid syndrome—lessons from animal models // *Europ. J. Clin. Invest.* — 2001. — V. 31 (8). — P. 736–740.

*Silver R.K., MacGregor S.N., Sholl J.S. et al.* Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — V. 169 (6). — P. 1411–1417.

*Simonneau G., Barst R.J., Galie N. et al.* Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — V. 165 (6). — P. 800–804.

*Stasi R., Stipa E., Masi M. et al.* Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura // *Blood*. — 1994. — V. 84 (12). — P. 4203–4208.

*Tam L.S., Li E.K., Lam C.W. et al.* Hydroxychloroquine has no significant effect on lipids and apolipoproteins in Chinese systemic lupus erythematosus patients with mild or inactive disease // *Lupus*. — 2000. — V. 9 (6). — P. 413–416.

*Triolo G., Ferrante A., Ciccio F. et al.* Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48 (3). — P. 728–731.

*Turiel M., Muzzupappa S., Gottardi B. et al.* Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography // *Lupus*. — 2000. — V. 9 (6). — P. 406–412.

*Uthman I., Shamseddine A., Taher A.* The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome // *Transfus. Apher. Sci.* — 2005. — V. 33 (1). — P. 11–7.

*Vaarala O.* Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction // *Lupus*. — 1998. — V. 7 (2). — P. 132–134.

*van Es R.F., Jonker J.J., Verheugt F.W. et al.* Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2002. — V. 360 (9327). — P. 109–113.

*Vaquero E., Lazzarin N., Valensise H. et al.* Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin // *Amer. J. Reprod. Immunol.* — 2001. — V. 45 (3). — P. 174–179.

*Vermlyen J., Carreras L.O., Arnout J.* Attempts to make sense of the antiphospholipid syndrome // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — V. 5. — P. 1–4.

*Vroom F., de Walle H.E., van de Laar M.A. et al.* Disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy: current status and implications for the future // *Drug Saf.* — 2006. — V. 29 (10). — P. 845–863.

*Wahl D.G., Guillemin F., de Maistre E. et al.* Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus meta-analysis // *Lupus*. — 1997. — V. 6 (5). — P. 467–473.

*Wallace D.J., Linker-Israeli M., Metzger A.L. et al.* The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE // *Lupus*. — 1993. — V. 2 (1). — P. 13–15.

*Warkentin T.E., Greinacher A.* Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. — 2004. — V. 126. — P. 311–337.

*Yasuda S., Tsutsumi A., Chiba H. et al.* Beta-2-glycoprotein I deficiency: prevalence, genetic background and effects on plasma lipoprotein metabolism and hemostasis // *Atherosclerosis*. — 2000. — V. 152 (2). — P. 337–346.



### 6.1. Современное представление о КАФС. Критерии классификации

Впервые данный синдром был открыт в 1992 г. Рональдом Ашерсоном.

Катастрофический антифосфолипидный синдром (синдром Рональда Ашерсона) — наиболее тяжелая форма антифосфолипидного синдрома (АФС), которая проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра антифосфолипидных антител (АФА).

Хотя КАФС развивается менее чем у 1% пациентов с АФС, это состояние является угрожающим жизни, и поэтому требует неотложной терапии [Макацария А.Д. и др., 2007; Vora S.K. et al., 2006; Raschi E. et al., 2003]. Однако оптимального лечения КАФС не разработано, поэтому смертность достигает 50% [Хизроева Д.Х., 2011; Насонов Е.Л., 2003].

По инициативе Европейского форума по вопросам АФС под руководством R.A. Asherson в 2000 г. был создан Международный регистр случаев КАФС, в который включены описание клинической картины, лабораторных показателей и тактики лечения. Он постоянно пополняется новыми данными. Свободный доступ к регистру в Интернете находится по адресу <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>. Периодический анализ данных регистра позволит расширить знания по проблеме КАФС. К настоящему времени зарегистрировано уже 280 случаев КАФС.

**АФС и КАФС: определение.** АФС — мультисистемное аутоиммунное состояние, характеризующееся

сосудистыми тромбозами и/или прерыванием беременности и ассоциированное с повышенным уровнем АФА.

Катастрофическая форма АФС — наиболее тяжелая форма синдрома с вовлечением различных органов за относительно короткий период времени и обычно ассоциированная с микротромбозами.

Наличие в анамнезе диагноза АФС и/или клинических проявлений циркуляции АФА весьма важны для диагностики КАФС, однако почти у половины КАФС-пациентов в анамнезе отсутствует АФА-циркуляция. В наиболее тяжелых случаях у меньшей части АФС-пациентов развиваются жизнеугрожающие множественные тромбозы различных органов, в основном микротромбозы, диагностируемые как КАФС.

*Среди отличительных особенностей катастрофической формы выделяют:*

- ♦ быстрое возникновение микротромбозов с развитием дисфункции большинства органов и систем;
- ♦ ассоциацию с другими тромботическими микроангиопатиями;
- ♦ проявления синдрома системного воспалительного ответа (ССВО);
- ♦ относительно высокую смертность, несмотря на оптимально подобранную терапию.

**Критерии определения КАФС.** Предварительные критерии классификации КАФС были сформулированы на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Тарормина (Сицилия, Италия, сентябрь-октябрь, 2002) [Asherson R.A., 1992; Gharavi A.E. et al., 2000]. К ним относятся.

1. Клинические проявления окклюзии сосудов трех или более органов и систем органов<sup>1</sup>.
2. Развитие клинических проявлений одновременно или по крайней мере с промежутком не более недели.
3. Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра по меньшей мере в одном органе<sup>2</sup>.
4. Серологическое подтверждение наличия АФА: волчаночный антикоагулянт и/или антитела к антикардиолипину, и/или анти- $\beta_2$ -гликопротеину I<sup>3</sup>.

Диагнозу КАФС (*definite CAPS*) соответствует наличие всех четырех указанных выше критериев.

Вероятный диагноз КАФС (*probable CAPS*) можно заподозрить при обнаружении:

- ◆ всех четырех критериев с вовлечением двух органов или систем органов;
- ◆ всех четырех критериев при невозможности лабораторного подтверждения АФА по истечении 6 нед. после получения первых положительных лабораторных результатов (в случае ранней смерти пациента с неустановленным ранее диагнозом АФС);
- ◆ критериев 1, 2, 4 (если окклюзию мелких сосудов невозможно подтвердить гистологически);
- ◆ критериев 1, 3, 4 (если третий эпизод развивается позже 1 нед., но в течение 1-го месяца после вторичного поражения, несмотря на антикоагулянтную терапию).

Как видно из предварительных классификационных критериев, диагнозу КАФС соответствует наличие тромбозов в трех или более органах, развившихся в течение одной (и менее) недели, микротромбоз (как минимум в одном органе) и персистенция АФА. Однако если у пациента наблюдается только 3 из данных 4 критериев, ставится диагноз вероятного КАФС. Такой подход заставляет клиницистов быть настороже, позволяет вовремя поставить диагноз и рано начать терапию.

<sup>1</sup> Диагноз тромбоза почечных сосудов устанавливают при увеличении уровня креатинина в сыворотке крови в 2 раза, артериальной гипертензии более 180/110 мм рт. ст., протеинурии более 500 мг/сут.

<sup>2</sup> При гистологическом исследовании обнаруживается тромбоз (иногда и васкулит).

<sup>3</sup> Если ранее диагноз АФС не ставился, то проводят серологическое подтверждение. Для этого необходимо выявить АФА по меньшей мере в 2 случаях с интервалом не менее 6 нед. (не обязательно во время клинических проявлений) (при последнем пересмотре классификации АФС рекомендуется увеличить интервал между серологическими анализами до 12 нед.).

С современных позиций в понятие КАФС включают [Lai S. et al., 2005; Carmona F. et al., 2006]:

- ◆ развитие множественных тромбозов за короткий период времени (менее одной недели);
- ◆ развитие мультиорганной недостаточности;
- ◆ тромбозы в мелких сосудах;
- ◆ развитие ССВО;
- ◆ высокий риск атипичных тромбозов (костного мозга, органов репродуктивной системы);
- ◆ лабораторные признаки АФС.

Важно отметить, что в условиях прогрессирующего развития тромбозов результаты лабораторных исследований по выявлению АФА могут быть отрицательными. Поэтому часто КАФС не диагностируется, из чего можно заключить, что реальная его частота значительно выше, чем полагают сегодня. При подозрении на КАФС необходимо повторное определение антител через несколько недель после развития осложнений [Cervera R. et al., 2005; Vora S.K. et al., 2006]. При отрицательных результатах тестов на волчаночный антикоагулянт (ВА) и антикардиолипины обязательным является определение анти- $\beta_2$ -GPI, а также рекомендуется определение антител к фосфолипидам класса IgA [Vora S.K. et al., 2005].

**АФА-профиль.** Все еще нерешенными остаются следующие вопросы, почему у одних пациентов:

- 1) выявляется циркуляция АФА без каких-либо клинических проявлений, в то время как у других развивается яркая клиническая картина с рецидивирующими тромбозами и акушерскими осложнениями;
- 2) развиваются венозные тромбозы, а у других — тромбозы и эмболии в артериальном русле.

Существуют предположения, что клиническая картина при АФС определяется классами циркулирующих антител и их сочетаниями. Согласно данным мировой литературы, существует несколько важных, с точки зрения практики, критериев-подсказок, позволяющих определить *клинически значимый АФА-профиль* у пациентов, облегчающий диагностику АФС:

- 1) транзиторные (временные) АФА — частая находка во время инфекционного процесса. Повторное определение АФА через 12 нед. и подтверждение их циркуляции (персистенция АФА) считаются решающими в диагностике АФС;
- 2) положительный тест на ВА отмечается лучшим предиктором АФА-ассоциированных тромбозов по сравнению с другими тестами определения АФА;

- 3) несмотря на вероятность ложноотрицательных или ложноположительных результатов, ВА определяют даже у тех пациентов, которые получают антикоагулянтную терапию;
- 4) специфичность антител к кардиолипину и  $\beta_2$ -гликопротеину 1 повышается с увеличением титра антител;
- 5) риск тромбозов у АФА-позитивных пациентов растет с увеличением количества факторов риска;
- 6) приблизительно у половины АФС-пациентов на момент сосудистого тромбоза в анамнезе отмечается как минимум один не-АФА-ассоциированный фактор риска тромбозов;
- 7) IgG-изотип АФА чаще ассоциируется с клиническими проявлениями синдрома по сравнению с IgM-изотипом;
- 8) несмотря на то что IgA-изотипы антикардиолипидных и анти- $\beta_2$ -гликопротеин 1 антител не входят в пересмотренные диагностические критерии АФС, описаны случаи циркуляции данных изотипов у пациентов с клиническими проявлениями синдрома и без других факторов риска тромбозов;
- 9) наличие циркуляции одновременно трех АФА (ВА, антител к кардиолипину,  $\beta_2$ -гликопротеину 1) считается клинически более значимым, нежели циркуляция двух или одного видов АФА.

Помимо этого, клиницисты должны помнить, что клинические проявления АФА могут различаться:

- 1) АФА-циркуляцией без клинических проявлений;
- 2) АФА-циркуляцией с клиническими проявлениями синдрома, которые не входят в официальные классификационные критерии АФС (например, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, АФА-нефропатия, заболевания клапанов сердца);
- 3) АФС в виде артериальных/венозных тромбозов с акушерскими осложнениями;
- 4) КАФС.

## 6.2. Патогенез и факторы риска КАФС

**Патогенез КАФС.** Функция системы гемостаза в норме обеспечивается за счет слаженного взаимодействия нескольких систем: плазменных факторов свертывания крови, естественных антикоагулянтов, про- и антифибринолитиков, эндотелиального барьера и клеток крови, прежде всего тромбоцитов. Повре-

жденный эндотелий экспрессирует тканевый фактор (ТФ), который служит мощным инициатором коагуляции и регулятором воспалительного ответа. ТФ, образуя комплекс с фактором VIIa, участвует в активации как внешнего, так и контактного пути коагуляции.

*Комплекс ТФ—VIIa* может активировать фактор X по двум механизмам. Непосредственная активация фактора X с помощью *комплекса ТФ—VIIa* носит название *классического пути*, тогда как альтернативный путь включает превращение связанного с эндотелием фактора IX в IXa, который в присутствии фактора VIIa и  $Ca^{2+}$  превращает фактор X в Xa. Таким образом, участвуя в активации фактора IX, ТФ потенцирует внутренний путь свертывания крови. Фактор Xa, образующийся через внешний и внутренний пути, совместно с фактором Va, связанным с поверхностью тромбоцитов, и фосфатидилсеринем тромбоцитарных мембран в присутствии  $Ca^{2+}$  формирует активную протромбиназу, которая обеспечивает образование тромбина (фактора IIa).

Тромбин, в свою очередь, превращает фибриноген в фибрин, а также активировать факторы VIII и V. Фактор VIIa совместно с фактором IXa значительно увеличивает количество фактора Xa по механизму положительной обратной связи, а фактор Va способствует образованию активной протромбиназы, что приводит к многократной амплификации реакции образования тромбина. В свою очередь, тромбин служит мощным активатором тромбоцитов.

Первоначальная адгезия тромбоцитов при участии фактора Виллебранда эндотелия и тромбоцитарных рецепторов Ib стимулирует активацию рецепторных изменений. Это приводит к формированию прочной адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу, прежде всего за счет связывания тромбоцитарных рецепторов IIb/IIIa с коллагеном и последующей дегрануляции тромбоцитов с высвобождением целого спектра протромботических факторов.

В норме преобладает профибринолитическая активность. Это связано с экспрессией на поверхности эндотелия активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типа (t-PA, u-PA), а также их рецепторов (t-PAR, u-PAR). Активаторы плазминогена — сериновые протеазы, катализирующие превращение плазминогена в плазмин.

К основным естественным антикоагулянтам относятся антитромбин III (АТ III), ингибитор пути тканевого фактора, или ингибитор внешнего пути свертывания крови/*tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), антикоагулянтный путь протеина C.

АТ III обнаружен в плазме крови, а также на микрососудистом эндотелии, где он связан с анионными гликозаминогликанами, например, с гепарин- и гепарансульфатами, которые выступают в роли катализатора АТ III. Гепарин вызывает конформационные изменения молекулы АТ III, повышает сродство АТ III к факторам свертывания крови и в несколько тысяч раз увеличивает степень их ингибиции. В присутствии гепарина становится значимым блокирующее влияние АТ III на фактор XI и калликреин.

TFPI — важнейший ингибитор комплекса VIIIa—TF, а также эффективный ингибитор и регулятор катаболизма фактора Ха.

Эндотелий представляет собой основную поверхность, где происходит активация пути РС. Этот путь служит важнейшим компонентом антикоагулянтной системы организма и включает в свой состав тромбомодулин (ТМ), РС и протеин S (PS), эндотелиальные рецепторы РС и эндотелиальный рецептор протеина С (EPCR).

Важнейшим антикоагулянтным фактором считается ТМ. Он представляет собой трансмембранный протеин, локализованный на поверхности эндотелиоцитов; выступает в качестве высокоаффинного рецептора тромбина, изменяет конформацию последнего и снижает его прокоагулянтные свойства. Антикоагулянтная функция ТМ реализуется за счет следующих механизмов:

- 1) инактивации тромбина и уменьшения содержания его активной формы в плазме;
- 2) обеспечения эндоцитоза тромбина;
- 3) повышения восприимчивости связанного с ТМ тромбина к ингибиции АТ III;
- 4) инициации антикоагулянтного пути РС с помощью комплекса ТМ–тромбин.

Комплекс ТМ–тромбин способствует образованию активированного протеина С (APC) из плазменного предшественника — протеина С. Активность РС и APC повышается при их связывании со специфическими рецепторами на эндотелии, т.е. EPCR.

Активированный РС — сериновая протеаза, обладающая антитромботическими и противовоспалительными свойствами. APC ингибирует факторы Va и VIIIa путем протеолиза, ограничивая тем самым генерацию двух ключевых энзимов процесса коагуляции — фактора Ха и тромбина. Для ингибирования факторов Va и VIIIa посредством APC требуется наличие кофактора — PS. Последний представляет собой витамин К-зависимый гликопротеин плазмы, но не является зимогеном. PS обладает рядом важ-

ных свойств: 1) увеличивает аффинность связи EPCR с РС/APC; 2) в несколько раз повышает степень инактивации факторов Va и VIIIa под действием APC; 3) предотвращает комплексообразование коагуляционных энзимов с факторами Va и VIIIa. Около 60% PS плазмы находится в связанном состоянии с C4b-связывающим протеином (C4bVp) — протеином острой фазы и отрицательным регулятором пути комплемента. C4bVp нейтрализует антикоагулянтную активность PS, способствуя развитию процессов воспаления и коагуляции.

Эндотелий играет важную роль в регуляции системы гемостаза. В связи с этим возникла гипотеза о том, что он может служить мишенью для АФА. В экспериментах было отмечено, что ВА-положительная плазма способна подавлять продукцию простаглицлина эндотелиальными клетками (ЭК), а также вызывать дисбаланс между эндотелиальным простаглицлином I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) и тромбоцитарным тромбоксаном A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). Более того, большая часть исследований показала, что АФА связывается с ЭК. Антитело-ЭК-опосредованное повреждение и активация ЭК идентифицированы как значительный потенцирующий фактор, который может участвовать в патогенезе тромбозов у пациентов с АФА. Превращение нормального антитромботического статуса эндотелия в протромботический статус может стать первичным патофизиологическим моментом в приобретенном гиперкоагуляционном состоянии при АФС. Некоторые данные свидетельствуют о том, что активация ЭК АФА происходит путем повышения экспрессии эндотелиально-клеточных молекул адгезии. В то же время молекулярная адгезия способна сама по себе усиливать действие лейкоцитов. Также активированные моноциты могут проявлять прокоагулянтную активность. N. Del Papa и соавт. (1995) первыми продемонстрировали, что АФА или анти-β<sub>2</sub>-GPI-антитела повышают экспрессию молекул адгезии. Этот эффект, как выявили авторы, прямо зависит от связывания с АФА и IL-1α, с индукцией IL-6 вместе с продуцированием IL-1β, который к тому же повышает экспрессию молекул адгезии.

К основным механизмам патогенеза тромбофилии при АФС, связанным с повреждением функции эндотелия, относятся следующие.

1. Подавление синтеза эндотелиальными клетками простаглицлина — наиболее мощного естественного ингибитора агрегации тромбоцитов и вазодилататора.
2. Снижение активности АТ III.
3. Повреждение мембран эндотелиальных клеток с экспозицией анионных фосфолипидов

и индукция синтеза ТФ, что приводит к запуску внутреннего пути свертывания крови. Активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах vWF и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови.

4. Образование антиэндотелиальных антител.
5. Формирование провоспалительного фенотипа эндотелия. Взаимодействие АФА с эндотелием приводит к активации эндотелиальных клеток, что проявляется в увеличении экспрессии молекул адгезии (Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1), продукции провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6).

АФА обладают способностью *ингибировать систему РС* несколькими путями. Так, АФА ингибируют:

- 1) формирование тромбина, активатора РС (тромбиновый парадокс);
- 2) активацию РС через влияние на тромбомодулин (антитела к тромбомодулину);
- 3) APC-активность (приобретенная резистентность APC), что может достигаться через:
  - ингибицию сборки протеинов комплекса РС на анионных поверхностях фосфолипидных матриц;
  - прямую ингибицию APC-активности;
  - ингибицию кофакторов Va и VIIIa;
- 4) антитела влияют на уровни РС и/или PS (приобретенный дефицит).

**Влияние АФА на тромбоцитарное звено системы гемостаза.** Тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов, выступает одним из основополагающих механизмов АФС. Механизм развития иммунной тромбоцитопении при АФС можно представить следующим образом.

1. После слабой активации тромбоцитов (в результате уже имевшего место тромбоза в анамнезе, при вирусной и бактериальной инфекции и пр.) отрицательно заряженные фосфолипиды экспонируются на поверхности тромбоцитов.
2. Фосфолипид-связывающие протеины, такие как, например,  $\beta_2$ -GPI, слабо связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами, представленными на тромбоцитарной поверхности, образуя антигенную мишень.
3. Антифосфолипидные антитела стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между Fc $\gamma$ RII-рецептором и своей Fc-частью.

4. Большая занятость Fc $\gamma$ RII-рецептора приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов в результате сигнал-обусловленной мобилизации кальция из тубулярной системы в цитоплазму и активации фосфолипазы A2, что способствует запуску арахидонового каскада с образованием значительных количеств TxA2. Последний обуславливает развитие интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и приводит, следовательно, к нарушениям в микроциркуляции.

Наиболее интересная гипотеза относительно активности  $\beta_2$ -GPI, связывания АФА с тромбоцитами и активации тромбоцитов была предложена J. Arpout и J. Vermilen. Согласно этой гипотезе, небольшая предварительная активация тромбоцитов, продуцируемая физиологическими или патологическими состояниями, приводит к экспрессии фосфолипидов на поверхности тромбоцитов, что служит инициальным необходимым условием для дальнейшей активации тромбоцитов.

Тромбоцитопения при АФС является по своей сути тромбоцитической и иммунной по механизму развития.

Механизмы иммунных тромбоцитопений при различных патологических состояниях во многом схожи и, возможно, универсальны: это относится в первую очередь к гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ II). Основной момент патогенеза — возможность взаимодействия Fc $\gamma$ RII-рецептора тромбоцита с Fc-частью антитела, что ведет к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов с реакцией освобождения и гиперагрегацией. Однако прямое взаимодействие Fc $\gamma$ RII-рецептора с Fc-частью антитела невозможно: необходим «посредник», выступающий в качестве антигенной мишени для антитела и локализованный на поверхности тромбоцита. Только после связи антитела с антигенной мишенью на поверхности тромбоцита становится возможным взаимодействие между Fc $\gamma$ RII-рецептором тромбоцита и Fc-частью антитела.

При различных патологических состояниях, сопровождаемых иммунной тромбоцитопенией (гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), АФС и пр.), антигенные мишени, равно как и антитела, различны. Так, при ГИТ в качестве антигенной мишени выступает комплекс гепарин—PF4, при АФС же — комплекс между сывороточным белком-кофактором ( $\beta_2$ -GPI, протромбин, возможно, другие белки) и отрицательно заряженными фосфолипидами.

**Дефицит ADAMTS-13: новые молекулярные механизмы тромбозов в условиях АФС.** Особый интерес представляет изучение роли дефицита протеазы ADAMTS-13 в генезе тромботических и воспалительных осложнений. Исходно роль дефицита ADAMTS-13 была изучена при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП) — угрожающем жизни состоянии, которое впервые было описано Мошковицем в 1924 г. и характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, неврологическими симптомами, лихорадкой и нарушением функции почек. При отсутствии лечения летальность при ТТП может достигать 85–100%. Патогенез ТТП был установлен в 1996 г. благодаря открытию Furlan и Tsai протеазы, расщепляющей vWF, и лишь в 2001 г., благодаря генетическим исследованиям, удалось окончательно идентифицировать ее структуру [Levi G.G. et al., 2001].

В результате протеаза vWF получила название ADAMTS-13 — дисинтегрин-подобной металлопротеазы с последовательностью 13 по типу тромбоспондина-1. Функция ADAMTS-13 состоит в расщеплении гигантских мультимеров vWF, которые обладают высокой способностью к связыванию с тромбоцитами и стимуляции внутрисосудистой агрегации и формированию тромбов в микроциркуляторном русле. Учитывая огромную поверхность эндотелия, эндотелиоциты могут быть основным источником ADAMTS-13 в плазме крови.

В настоящее время известно более 70 мутаций гена ADAMTS-13, приводящих к развитию наследственной ТТП, а также целый ряд приобретенных факторов риска развития ADAMTS-13, в частности к таким факторам относится циркуляция нейтрализующих АФА. Причем различные мутации ADAMTS-13 могут как обуславливать ее повышенную протеолитическую активность, что клинически проявляется картиной болезни Виллебранда, так и вызывать дефицит активности этого фермента, обуславливая склонность к тромбозам, что также наблюдается и в условиях ингибирования ADAMTS-13 под действием АФА (рис. 6.1).

Дефицит ADAMTS-13 был описан при беременности, онкологических заболеваниях, сепсисе, в послеоперационном периоде, аутоиммунных заболеваниях, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, ТТП, циррозе печени, на фоне применения тиклопидина, клопидогрела, хинина и при ряде других состояний, связанных с полиорганными поражениями и острофазовыми реакциями. Особый интерес представляют данные о роли дефицита ADAMTS-13 при HELLP-синдроме. Клиническое течение этого осложнения III триместра беременности очень сходно с ТТП. К примеру, J.J. Hulstein и соавт. (2006) показали, что у пациенток с HELLP активность ADAMTS-13 была значительно ниже, чем в группе сравнения, включавшей женщин с физиологической беременностью и гестозами.

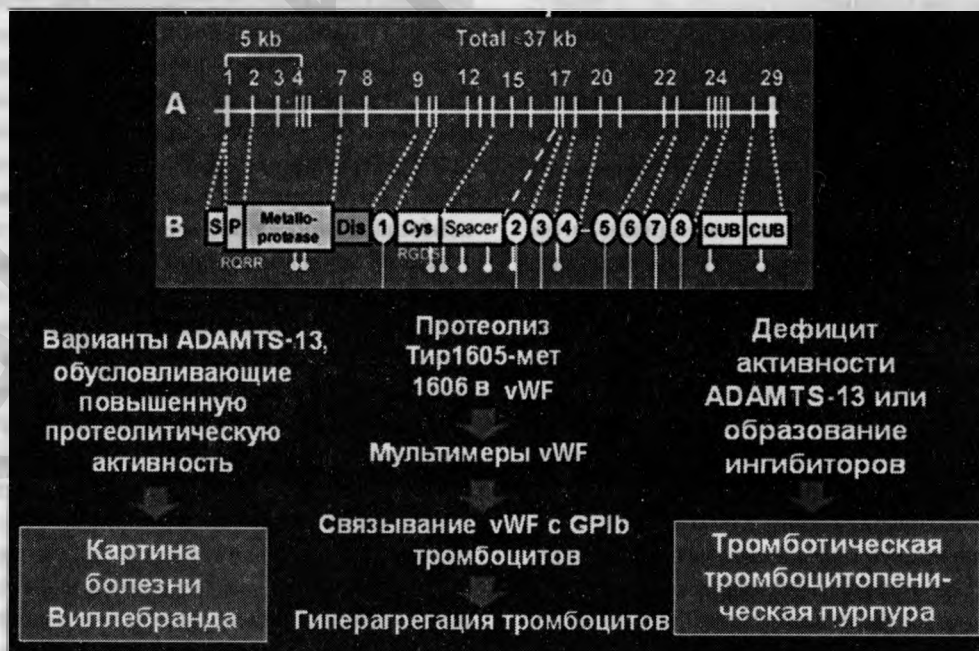


Рис. 6.1. ADAMTS-13. Молекулярные механизмы тромбоза

В настоящее время ведущие мировые эксперты считают, что при различных критических состояниях основное значение имеет именно приобретенный дефицит ADAMTS-13 на фоне массивной циркуляции АФА, что приводит к развитию угрожающих жизни тромбозов и полиорганной недостаточности. Так, микротромботические осложнения и хорошо знакомые клиницистам симптомы тяжелых осложнений беременности, включая ПОНРП, преэклампсию, могут быть обусловлены дефицитом ADAMTS-13, который в большинстве случаев носит вторичный, приобретенный характер.

Таким образом, АФА влияют на все звенья системы гемостаза, что получило название «тройной удар». Одновременно подавляя фибринолиз путем ингибирования важнейшего ТФPI, тканевого активатора плазминогена и функций плазмина, нарушая функцию всех естественных антикоагулянтов, включая систему PC, PS, антитромбина АТ III, активируя коагуляцию и тромбоцитарное звено системы гемостаза, АФА оказывают мощный протромботический стимул (рис. 6.2).

Рассматривая патогенез тромбозов в условиях АФС, становится понятным, что АФА влияют на все механизмы регуляции свертывания крови, полностью смещая баланс в пользу прокоагулянтного потенциала. Их влияние распространяется на все звенья

системы гемостаза, включая функцию естественных антикоагулянтов, регуляцию фибринола, первичный и вторичный гемостаз, защитные свойства эндотелия. При этом эффекты АФА характеризуются плеiotропностью, реализуясь за счет влияния на различные компоненты системы свертывания крови.

*Возникает вопрос: с чем связано мгновенное прогрессирующее развитие КАФС?* Ведь долгие годы у пациентов возможна лишь бессимптомная циркуляция АФА при отсутствии клинических проявлений. Эти вопросы породили так называемую теорию «двойного удара», гипотезу о существовании дополнительного биологического фактора, необходимого для развития распространенной микроваскулопатии, активации эндотелия и массивного выброса цитокинов, характерных для КАФС.

Большое значение имело открытие связи АФС с инфекционным процессом. Одним из механизмов развития КАФС может быть молекулярная мимикрия [Asherson R.A., 2005]. Показано, что целый ряд микроорганизмов содержит в генетическом материале последовательности, гомологичные последовательностям в сайте связывания  $\beta_2$ -GPI с фосфолипидами [Баркаган З.С. и др., 2003].

Таким образом, в ответ на внедрение в организм инфекционного агента возможно образование антител, перекрестно реагирующих с  $\beta_2$ -GPI, т.е. возникает

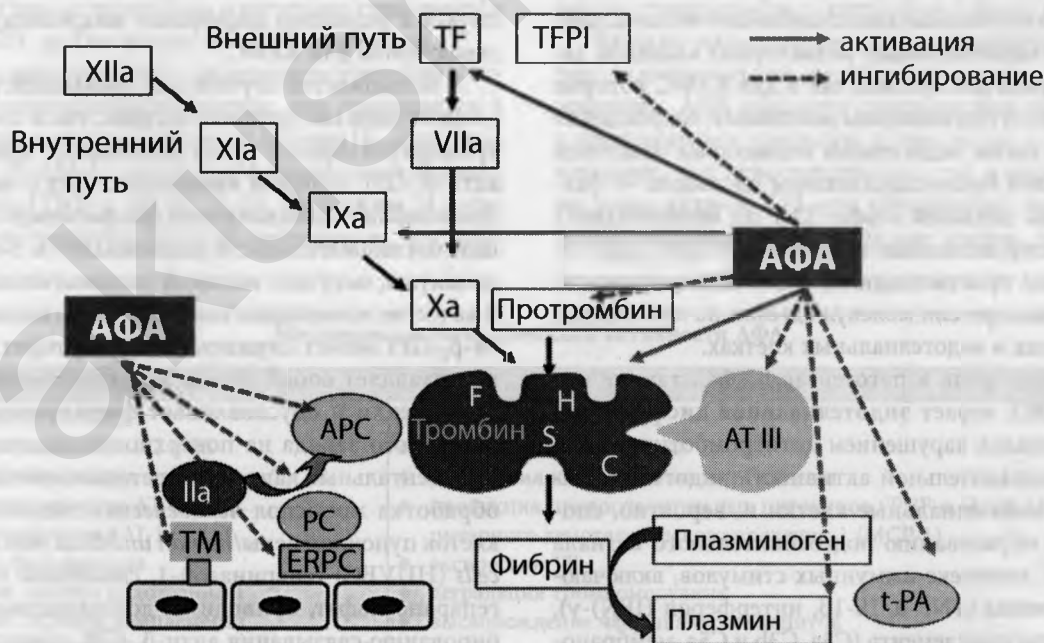


Рис. 6.2. АФА. «Тройной удар» на систему гемостаза: ингибирование антикоагулянтной системы, фибринолиза и активация коагуляции



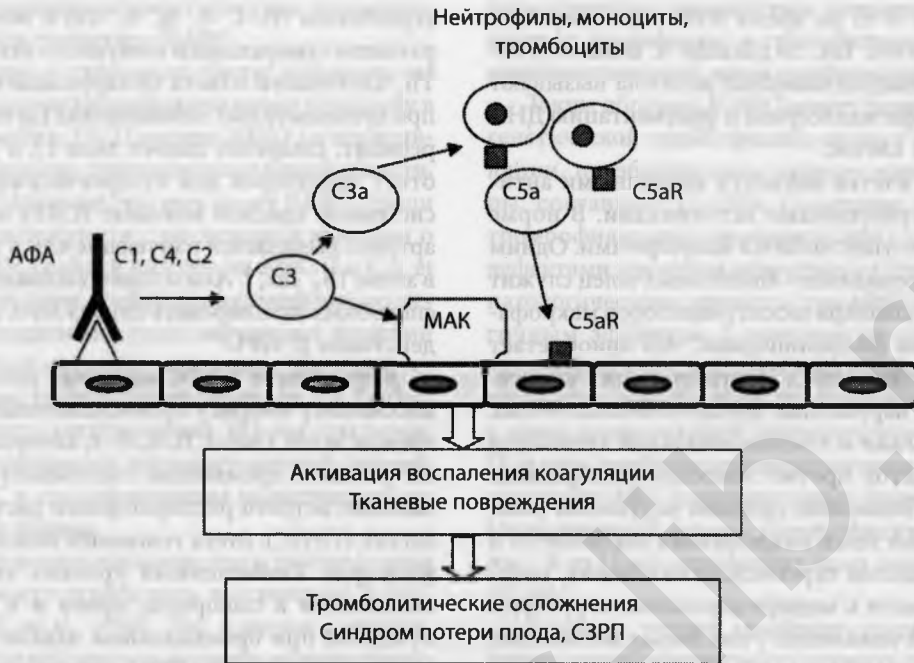
реактивность по отношению к собственным структурам организма. Этот вопрос требует дальнейшего изучения в связи с широким распространением вирусных и бактериальных инфекций в популяции, в том числе и в акушерской практике. Также и нами было доказано, что инфекционные факторы служат причинами формирования приобретенной тромбофилии, развития эндотелиальной дисфункции, стимуляторами продукции АФА и активации коагуляции, развития хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) и системного воспаления. Эти факторы в условиях инфекций у беременных могут играть ключевую роль в развитии целого спектра акушерских осложнений, включая преэклампсию, фетоплацентарную недостаточность, задержку внутриутробного роста плода, преждевременные роды [Carmona F. et al., 2006].

На сегодняшний день все больше данных свидетельствует о ключевой роли ССВО и эндотелиальной дисфункции в патогенезе КАФС. ССВО возникает не только при сепсисе. Неинфекционные причины, в частности иммуноопосредованное поражение органов, считаются мощнейшим стимулом к формированию системного воспаления. Одно из проявлений ССВО — острый респираторный дистресс-синдром, который наблюдается как один из наиболее частых симптомов КАФС (обнаруживается у 25% пациентов с КАФС). Гипотезу о том, что КАФС представляет собой проявление системного воспалительного ответа, подтверждает наличие общих медиаторных каскадов, характерных как для сепсиса, так и для КАФС, которые активируются под влиянием массивного повреждения тканей. К таким эндогенным медиаторам относятся прежде всего провоспалительные цитокины — фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 (IL-1), фактор активации тромбоцитов (PAF), вазодилатирующие простагландины, активация комплемента и суперэкспрессия молекул адгезии на лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках.

Ключевую роль в патогенезе КАФС, так же как и при ССВО, играет **эндотелиальная дисфункция**, проявляющаяся нарушением антитромботической и противовоспалительной активности эндотелия. Активирует эндотелиальные клетки и, вероятно, способствует образованию подготовительного сигнала для КАФС комплекс иммунных стимулов, включающий цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , интерферон (IFN)- $\gamma$ ), компоненты комплемента (C3a, C3b и C5a, мембраноатакующий комплекс, представленный C5b-9) и аутоантитела.

Хорошо известно, что цитокины служат важнейшими медиаторами активации эндотелиальных клеток, в том числе и при КАФС. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  могут стимулировать эндотелиальные клетки как в комплексе, так и отдельно друг от друга. К активаторам эндотелиальных клеток относятся и компоненты комплемента (C3b и C5a), а также мембраноатакующий комплекс C5b-9. Так, последний усиливает экспрессию эндотелиальных молекул адгезии и в особенности экспрессию TF, что соответствует состоянию повреждения эндотелия и тромбофилии, характерных для КАФС. Компонент комплемента C1q — необходимый кофактор для активации эндотелия под действием иммунных комплексов. И наконец, аутоантитела — непосредственно АФА, антиэндотелиальные антитела и антиядерные антитела, активируя эндотелиальные клетки, участвуют в формировании стимулирующего сигнала, усиливая экспрессию молекул адгезии и TF. Эти же медиаторы (цитокины, компоненты активированного комплемента и аутоантитела) могут повышать адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию и способствовать микротромбозу с локальным высвобождением токсичных медиаторов, включая протеазы и свободные радикалы кислорода. Такое взаимодействие между активированными эндотелиальными клетками, нейтрофилами и тромбоцитами в присутствии АФА, повышение адгезивных и прокоагулянтных свойств эндотелия выступают триггером к развитию диффузной микроваскулопатии, характерной для КАФС.

В большинстве случаев для взаимодействия АФА с эндотелием как крупных сосудов, так и сосудов микроциркуляторного русла необходимо присутствие анти- $\beta_2$ -GPI, который взаимодействует с эндотелием при помощи так называемой фосфолипид-связывающей последовательности аминокислот и 5-го домена молекулы, несущей высокий положительный заряд. В качестве возможного кандидата для связывания анти- $\beta_2$ -GPI может служить гепарансульфат, который представляет собой главный протеогликан сосудистой стенки и обуславливает формирование отрицательного заряда на поверхности эндотелия. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что обработка монослоя *человеческих* эндотелиальных клеток пупочной вены/*human umbilical vein endothelial cells* (HUVEC) гепариназой-1, способной разрушать гепарансульфат, приводит к дозозависимому ингибированию связывания анти- $\beta_2$ -GPI, а максимальная доза фермента предотвращает связывание анти- $\beta_2$ -GPI на 65%. Недавно идентифицирована еще одна



**Рис. 6.3.** Участие системы комплемента в патогенезе осложнений АФС:  
МАК — мембраноатакующий комплекс; СЗРП — синдром задержки роста плода

структура эндотелиальных клеток, ответственная за связывание анти- $\beta_2$ -GPI. Последние способны связываться с помощью 5-го домена с аннексином V рецептором эндотелиальных клеток для t-PA. Однако другие структуры на эндотелии, с которыми связываются анти- $\beta_2$ -GPI, до сих пор не идентифицированы.

Взаимодействие АФА с эндотелием приводит к активации эндотелиальных клеток, что проявляется в увеличении экспрессии молекул адгезии (E-селектина, ICAM-1, VCAM-1), продукции провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6). Цитокины, в свою очередь, активируют адгезию лейкоцитов, что спо-

собствует дальнейшему прогрессированию процессов воспаления и коагуляции (рис. 6.3).

Таким образом, АФА обладают прокоагулянтной и провоспалительной активностью, реализуя свое влияние на гуморальном и клеточном уровне (табл. 6.1).

Важную роль в образовании аутоантител и развитии эндотелиальной дисфункции играют процессы **апоптоза**. АФА обладают способностью связываться с апоптотными клетками, в том числе и эндотелиальными, как непосредственно, так и опосредованно через анти- $\beta_2$ -GPI, что обусловлено экспрессией фосфатидилсерина на мембране клеток, подвергаю-

Таблица 6.1

#### Механизмы патогенетической активности АФА

Гуморальные	Клеточные
Резистентность к APC	Эндотелий сосудов:
Угнетение активности PC и PS	◆ апоптоз эндотелиоцитов
Нарушение баланса простаглицлина/ТхА2	◆ экспрессия клеточных молекул адгезии
Угнетение активности AT III	◆ продукция провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1)
Увеличение синтеза PAI-1	◆ экспрессия TF
Угнетение фибринолиза	◆ деградация тромбомодулина
Увеличение синтеза эндотелина-1	◆ высвобождение частиц эндотелиоцитов
Активация системы комплемента	◆ экспрессия индуцибельной синтетазы оксида азота NO (iNOS)
Активация окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)	Тромбоциты: активация
	Моноциты: индукция TF

щихся апоптозу. В то же время АФА сами могут индуцировать апоптоз. Так, по данным А. Bordron и соавт. (1998), антиэндотелиальные антитела вызывают экспрессию фосфатидилсерина и фрагментацию ДНК эндотелиальных клеток.

Апоптотные клетки являются первичными антигенными и иммуногенными источниками. В норме их элиминация осуществляется макрофагами. Одним из механизмов «узнавания» апоптотных телец служит взаимодействие специфических рецепторов макрофагов с анионными фосфолипидами, что приобретает особое значение при АФС. Нарушение этих процессов приводит к нарушению фагоцитоза апоптотных клеток макрофагами и к моноклональной активации Т- и В-лимфоцитов против эпитопов мембранных фосфолипидов. Возможно, причина нарушения узнавания апоптотных телец макрофагами заключается в активации процессов перекисного окисления, которые могут привести к модифицированию структуры фосфолипидов и появлению у них новых антигенных свойств.

Аннексин V (обладает высоким сродством к фосфолипидам, проявляет свойства естественного антикоагулянта) считается своеобразным маркером апоптоза и в настоящее время широко используется как проба на апоптоз. В физиологических условиях фосфолипиды мембран апоптотных клеток связаны с аннексином V, который предотвращает образование аутоантител, связывание факторов свертывания с фосфолипидной матрицей и возможный чрезмерный прокоагулянтный ответ. АФА конкурируют с аннексином V за фосфолипиды, нарушают «аннексиновый щит», способствуют обнажению фосфолипидов, провоцируя аутоиммунный и прокоагулянтный ответ.

Необходимо отметить, что в условиях активации апоптоза может создаться относительный дефицит аннексина V в связи с чрезмерной экстернализацией анионных фосфолипидов. Таким образом, активация апоптоза приводит к увеличению образования АФА, замыкая порочный круг.

Системные ревматические заболевания характеризуются нарушением регуляции баланса цитокинов, проявляющимся избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и дефицитом супрессорных факторов. Основными источниками цитокинов служат CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоциты, которые в зависимости от спектра продуцируемых цитокинов разделяют на Т-хелперы типа 1 (Th<sub>1</sub>), синтезирующие IL-2, IFN-γ и обуславливающие формирование клеточного иммунного ответа, и типа 2 (Th<sub>2</sub>), продуцирующие ин-

терлейкины (IL-4, -5, -6, -9, -10) и обуславливающие развитие гуморального иммунного ответа. Активация Th<sub>1</sub>-клеточного ответа обнаруживается в основном при аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет типа 1), а Th<sub>2</sub>-клеточный ответ характерен для аллергических реакций. При системной красной волчанке (СКВ) и ревматоидном артрите выявляется нарушение как в звене Th<sub>1</sub>, так и в звене Th<sub>2</sub>. Так, J. Arai и соавт. выявили 14 клонов Th<sub>2</sub>, способных активировать синтез АФА В-клетками под действием β<sub>2</sub>-GPI.

В патогенезе КАФС ключевая роль принадлежит массивному выбросу провоспалительных цитокинов, прежде всего TNF-α, IL-6, IL-1, которые обуславливают развитие проявлений системного ответа на воспаление: острого респираторного дистресс-синдрома легких (ОРДС), отека головного мозга и дисфункции миокарда. Повышенный уровень этих цитокинов выявляется в сыворотке крови и в жидкости, полученной при бронхиальном лаваже у пациентов с ОРДС. В патогенезе ОРДС существенную роль играют нейтрофилы, которые аккумулируются в области тканевого повреждения. Так, в бронхоальвеолярном содержимом при ОРДС выявляется повышенное содержание IL-8 — важнейшего лейкоцитарного хемоаттрактанта. В формировании ОРДС участвует также IL-18, который активизирует миграцию нейтрофилов и увеличивает проницаемость легочной ткани.

**Роль генетических форм тромбофилии в патогенезе КАФС.** Помимо уже известных провоцирующих факторов КАФС (инфекция, оперативное вмешательство, опухоли, отмена антикоагулянтов, акушерские осложнения), роль в его развитии могут играть до сих пор неидентифицированные факторы. У 45% провоцирующий фактор развития КАФС остается неизвестным. Возможно, КАФС развивается при наличии генетической предрасположенности, определяющей развитие чрезмерно сильного ответа на различные провоцирующие факторы. Так, была доказана связь аллеля Val247 β<sub>2</sub>-GPI с увеличением продукции и реактивности АФА [Karmochkine M. et al., 1996; Kitchens C.S., 1998].

**Наши исследования.** У обследованных нами пациенток с КАФС генетические формы тромбофилии были выявлены в 100% случаев. В этой связи представления о патогенетических механизмах КАФС и полиорганной недостаточности требуют пересмотра. Ретроспективно можно сделать вывод о возникновении КАФС у описанных пациенток на фоне генетической тромбофилии, т.е. можно говорить о ее ключевой

роли в декомпенсации системы гемостаза, что клинически проявилось развитием КАФС.

Наши выводы и уточнения были доложены на II Конференции по антифосфолипидному синдрому в г. Тутцинг (Германия, 18–21 апреля 2005 г.) и позитивно оценены ведущими специалистами в этой области, включая Ronald Asherson, чье имя носит КАФС. Наши выводы также согласуются с последними данными о роли мутации FV Leiden в патогенезе АФС [Lu C.S. et al., 2005]. Вместе с тем требуются дальнейшие исследования для определения роли нарушения функций антикоагулянтной системы вследствие наличия генетических форм тромбофилии (мутации FV Leiden, РС и PS, дефицита антитромбина III) как факторов, усугубляющих подавление антикоагулянтной системы в условиях АФС и способствующих развитию его катастрофической формы.

Наши исследования показали, что и другие формы тромбофилий могут играть роль в патогенезе КАФС [Karmochkine M. et al., 1996]. Так, в случае с описанной нами пациенткой удалось выявить мультигенную тромбофилию, затрагивающую преимущественно фибринолитическое звено гемостаза. При этом повреждение фибринолитической системы у пациентки связано сразу с несколькими механизмами: дисфибриногенемией, Хагеман-зависимым гипофибринолизом (мутация гена FXII), уменьшением активности эндогенного фибринолиза вследствие наличия наследственного дефицита t-РА и активацией экспрессии PAI-1 вследствие наличия полиморфизма 675 4G/5G PAI-1. Ранее было показано, что нарушение процессов фибринолиза способствует развитию тромботических осложнений при АФС. Эндотелиальная дисфункция, обусловленная циркуляцией АФА, сопровождается нарушением продукции t-РА и увеличением экспрессии PAI-1. Антифосфолипидные антитела, реагирующие с плазмином, способны связываться с t-РА и препятствовать его фибринолитической активности [Gharavi A.E. et al., 2000]. Кроме того, доказана роль нарушения фактор XII-зависимой активации фибринолиза в патогенезе акушерских осложнений: гестоза, внутриутробной задержки роста плода (ВЗРП). У пациенток с осложненной беременностью выявляется увеличение маркеров тромбофилии фрагментов протромбина F1+2, FVIIa при пониженном уровне фактора XIIa и u-PA [Raschi E. et al., 2003]. **Выраженное нарушение функций фибринолитической системы в условиях сочетания АФС с генетическими формами тромбофилии может приводить к невозможности адекватного ответа на протромботиче-**

**ские стимулы, проявляться повышенной склонностью к тромбозам и способствовать развитию наиболее тяжелой, катастрофической, формы АФС.**

Таким образом, КАФС может развиваться на фоне генетической тромбофилии, частота которой в популяции, по обобщенным данным мировой литературы, составляет 15–20%. Сочетание приобретенной тромбофилии, обусловленной АФС, с генетическими дефектами гемостаза существенно утяжеляет течение патологического процесса, т.е. АФС обладает синергичным эффектом с генетически обусловленными тромбофилиями в отношении развития акушерской патологии, тромботических осложнений и связанной с ними полиорганной недостаточности при КАФС. При этом наиболее неблагоприятным представляется сочетание АФС и мультигенных форм тромбофилии. Мультигенные формы тромбофилии были выявлены у 9 из 17 обследованных нами пациенток с КАФС (52,9%).

В рамках теории «двойного удара» генетические формы тромбофилии могут служить предрасполагающим фактором к развитию КАФС. Под действием уже известных факторов, провоцирующих КАФС (инфекция, применение оральных контрацептивов, отмена антикоагулянтов, хирургические вмешательства), на столь неблагоприятном фоне создаются условия для декомпенсации системы гемостаза и развития КАФС. У 45% пациентов провоцирующий фактор развития КАФС остается неизвестным. Мы полагаем, что в качестве подобного фактора могут выступать генетические формы тромбофилии. Таким образом, требуется пристальное внимание к генетическим формам тромбофилии как к фактору, существенно утяжеляющему течение АФС, и необходимо дальнейшее изучение роли генетических тромбофилий в патогенезе КАФС.

**Акушерские аспекты КАФС.** В последнее время все больше внимания уделяется изучению *роли КАФС в патогенезе акушерских осложнений*. Как известно, АФС — системный процесс, поражающий все органы и ткани организма. Во время беременности в качестве важнейшего органа выступает *плацента*. Нарушения функции плаценты вследствие эндотелиальной дисфункции, ишемии, микротромбозов плаценты становятся причинами развития акушерских осложнений: преэклампсии, HELLP-синдрома, отслойки плаценты. Появление данных осложнений у пациенток с АФС всегда подозрительно в отношении КАФС. Наличие АФА считается фактором риска развития *преэклампсии*.

В последние годы развитие неблагоприятных исходов беременности, включая преэклампсию, об-

условленных циркулирующей АФА, связывают с вовлеченностью в патогенез системы комплемента. На сегодня накоплено множество данных, свидетельствующих о роли воспаления в формировании акушерской патологии (преждевременные роды, повторные выкидыши, ВЗРП) при АФС. Так, G. Girardi и соавт. (2003) выявили связь между развитием выкидышей и наличием нейтрофильной инфильтрации и активации комплемента, преимущественно компонента C5a, у мышей, иммунизированных человеческими АФА.

Большое значение для развития нормальной беременности имеет баланс Th<sub>1</sub>- и Th<sub>2</sub>-цитокинов. Известно, что при физиологической переменности преобладает эффект Th<sub>2</sub>, тогда как *повышение продукции провоспалительных Th<sub>1</sub>-цитокинов* (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) ассоциируется с развитием невынашивания беременности и гестозов. АФС служит главной причиной перинатальной смертности, связанной с такими патологическими состояниями, как ВЗРП, преждевременные роды, гестоз.

В недавнем исследовании J. Bergman и соавт. (2005) была определена ведущая роль TNF- $\alpha$  как одного из главных медиаторов воспалительного ответа в развитии акушерских осложнений при АФА. Так, введение мышам IgG женщин с АФА и с привычным невынашиванием беременности в анамнезе приводило к быстрому подъему уровня TNF- $\alpha$ , источником которого выступают как лейкоциты, так и непосредственно трофобласт, и ассоциировалось с развитием патологии беременности. Значительно меньшее число неудачных беременностей у мышей с дефектным геном TNF- $\alpha$  (TNF- $\alpha$  -/-) свидетельствует о том, что провоспалительные цитокины служат ключевыми медиаторами АФА-опосредованного повреждения.

Такой же эффект наблюдался и при введении антагонистов рецепторов TNF- $\alpha$  типа I, проявивших свою эффективность на многочисленных экспериментальных моделях ревматоидного артрита, которые, возможно, могут оказаться эффективными для профилактики акушерских осложнений при АФА. Однако эта гипотеза требует подтверждения в дальнейших исследованиях. Интересно, что у мышей с дефектом гена C5a (C5a -/-), а также при применении моноклональных антител к C5a и антагонистов рецепторов C5a введение АФА не приводило к увеличению продукции TNF- $\alpha$  и развитию патологии беременности.

Таким образом, предполагаемый патогенетический механизм развития акушерской патологии связан с выработкой специфических антител к децидуальной ткани, которая в процессе дифференцировки

экспрессирует фосфатидилсерин — мишень для АФА. АФА-зависимая активация комплемента приводит к увеличению продукции цитокинов, которые способствуют дальнейшей *активации комплемента*, прогрессированию воспалительного ответа и усугублению тканевых повреждений.

При АФС выявляется *снижение уровня IL-3 и GM-CSF*, что ассоциируется с развитием акушерских осложнений. IL-3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) регулируют процессы инвазии трофобласта, формирования плаценты и роста плода. Кроме того, IL-3 активирует пролиферацию мегакариоцитов и увеличивает количество тромбоцитов. При нормальной беременности содержание этих факторов значительно увеличивается под действием прогестерона.

По данным P. Fishman и соавт. (1995), у мышей с экспериментальным АФС введение рекомбинантного IL-3 предотвращает развитие патологий беременности. Важно, что *аспирин* предупреждает развитие выкидышей как в экспериментальных моделях АФС, так и у человека. Ингибируя циклооксигеназу 1 (ЦОГ-1), аспирин снижает продукцию ThA<sub>2</sub>, что приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов и способствует увеличению продукции лейкотриенов, которые, в свою очередь, стимулируют синтез IL-3. Однако подобный эффект аспирина наблюдается лишь при его применении в низких дозах. Таким образом, применение низких доз аспирина (75–81 мг/сут) считается важным компонентом комбинированной терапии АФС. Кроме того, показано, что *ципрофлоксацин* индуцирует экспрессию IL-3. Следовательно, антибиотикотерапия инфекционных заболеваний может играть важную роль в профилактике КАФС.

Возможно, активированный эндотелий препятствует процессам нормальной инвазии трофобласта и нарушает процессы замещения эндотелия клетками трофобласта в спиральных артериолах, что приводит к нарушению плацентации и развитию акушерских осложнений (невынашивание беременности, ВЗРП). Так, по данным R. Bulla и соавт. (1999), сыворотка женщины с АФС и с повторными самопроизвольными выкидышами в анамнезе ингибирует адгезию трофобласта к эндотелию *in vitro*.

Необходимо отметить, что до настоящего времени осложнения беременности не рассматривались в качестве критериев КАФС, однако последний может быть гораздо более частым явлением, чем предполагалось ранее, и в большинстве случаев не диагностируется вовремя.

Мы считаем, что такие типично акушерские осложнения, как эклампсия, HELLP-синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, могут быть проявлениями КАФС. Таким образом, КАФС наблюдается как гораздо более распространенное явление, чем было принято считать до настоящего момента. У всех пациенток с такими осложнениями беременности мы настоятельно рекомендуем обследование на предмет АФА.

Интересен случай КАФС, описанный Nuuzelt. У женщины 31 года данный патологический процесс

развился через год после беременности, сопровождавшейся HELLP-синдромом, что подтверждает единый патогенетический механизм этих состояний. По данным G. von Tempelhoff и соавт. (2000), АФА выявляются у 69% женщин с HELLP-синдромом. АФА у пациенток с HELLP-синдромом были обнаружены и в других исследованиях, причем считается, что циркуляция АФА выступает фактором, способствующим более раннему развитию данного осложнения [Le Thi Thuong et al., 2005].

В связи с тем что КАФС относится к системной патологии, наблюдается поражение не только мате-

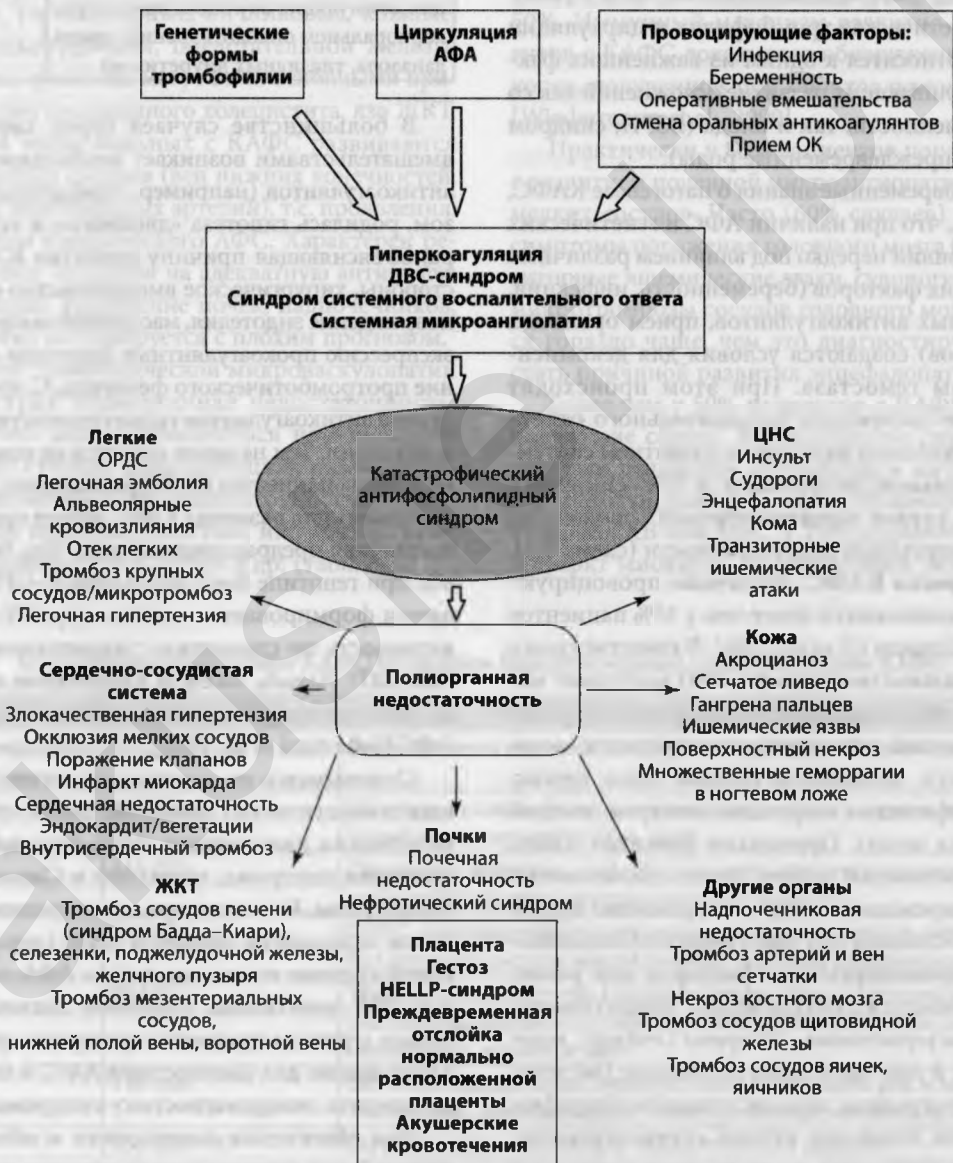


Схема 6.1. Патогенез КАФС

(по R.A. Asherson с доп. А.Д. Макацария и В.О. Бицадзе; Lai S. и соавт., 2005)



ринского организма и плаценты, но и плода. Недавно была показана роль ССВО у плода и плодовой тромбофилии как факторов, способствующих развитию материнских и плодовых осложнений при беременности. Так, при хронической инфекции и синдроме системного воспалительного ответа у матери начинает развиваться ССВО у плода [Katzav A. et al., 2005].

Согласно нашим исследованиям, в патогенезе осложненного течения беременности и репродуктивных потерь ключевая роль принадлежит не только тромбофилии матери, но и плодовой тромбофилии [Хизроева Д.Х., 2011; Karmochkine M. et al., 1996]. Возможно, генетическая тромбофилия и циркуляция АФА у плода относятся к одним из важнейших факторов, обуславливающих развитие осложнений как со стороны беременности, так и плода (ВЗРП, синдром потери плода, преждевременные роды).

Обобщая современные знания о патогенезе КАФС, сделаем вывод, что при наличии АФС и генетических форм тромбофилии нередко под влиянием различных провоцирующих факторов (беременность, инфекция, отмена оральных антикоагулянтов, прием оральных контрацептивов) создаются условия для декомпенсации системы гемостаза. При этом происходит формирование системного воспалительного ответа и протромботического фенотипа с развитием системной эндотелиальной дисфункции и ДВС-синдрома. Эти процессы служат патогенетической основой для развития полиорганной недостаточности (схема 6.1).

**Факторы риска КАФС.** Различные провоцирующие факторы выявляются более чем у 45% пациентов с КАФС [Wiedermann F.J. et al., 2000]. В качестве такого фактора в большинстве случаев (40%) выступает инфекция различного вида: вирусная, инфекция верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта, мочеполового тракта, пневмония, кожные язвы, сепсис, а также специфическая инфекция (малярия, сыпной тиф, лихорадка денге). Причинами развития КАФС могут быть массивный выброс провоспалительных цитокинов, повреждение эндотелия, развитие прокоагулянтного состояния под действием инфекционного агента. К провоцирующим факторам для развития КАФС относятся хирургические вмешательства (например, гистерэктомия, кесарево сечение, холецистэктомия), в том числе даже небольшие (экстракция зуба, ретроградная холецистопанкреатография, кюретаж матки, биопсия), отмена антикоагулянтов, использование некоторых лекарственных препаратов (чаще всего оральных контрацептивов), онкологические заболевания (табл. 6.2).

Таблица 6.2

Факторы риска развития КАФС

Триггерный фактор	Случай КАФС, %
Инфекция	35
Травма	14
Отмена антикоагулянтов	7
Онкологические заболевания	5,5
Беременность и послеродовой период	5
Обострение СКВ	3
Другие причины (прием ОК, вакцинация, стимуляция овуляции при экстракорпоральном оплодотворении, прием даназола, тиазидных диуретиков)	5,5

В большинстве случаев перед хирургическими вмешательствами возникает необходимость в отмене антикоагулянтов (например, варфарина). Таким образом, родилась гипотеза «двойного» и «тройного» удара, объясняющая причину развития КАФС. С одной стороны, хирургическое вмешательство обуславливает повреждение эндотелия, массивный выброс цитокинов, экспрессию прокоагулянтных факторов и формирование протромботического фенотипа. С другой стороны, отмена антикоагулянтов также способствует активации коагуляции. Тем не менее остается не известным, почему у одних пациентов КАФС развивается, а у других нет. Возможно, для развития КАФС может существовать генетическая предрасположенность. Так, было показано, что при генотипе Вал (247) в гене  $\beta_2$ -GPI чаще наблюдается формирование антител к  $\beta_2$ -GPI и их большая активность по сравнению с пациентами с генотипом Лей (247) [Yasuda, 2005]. А у пациентов с СКВ найдена ассоциация между антигенами HLA-DPB1 и развитием АФС [Sebastiani et al., 2003].

Основываясь на хорошо известных приобретенных и генетических факторах риска тромбозов, для облегчения диагностики АФС классификационные критерии синдрома, принятые в Саппоро, были пересмотрены. Иначе говоря, для определения «клинически значимого» профиля АФА (персистенция ВА и/или средние и высокие титры АФА методом ИФА) все АФА-позитивные пациенты должны рассматриваться с учетом принятых критериев, что принципиально важно для диагностики АФС и позволяет предотвратить гипердиагностику синдрома.

Для облегчения диагностики и обеспечения как можно более раннего начала терапии возникла необходимость стандартизировать диагностические критерии КАФС.



### 6.3. КАФС: клиническая картина

При КАФС за короткий промежуток времени (в течение недели) происходит развитие множественных тромбозов различных органов. В противоположность некатастрофическому АФС наблюдается окклюзия сосудов мелкого калибра (хотя могут вовлекаться и более крупные сосуды). Для КАФС наиболее характерны почечные, легочные, церебральные и гастроинтестинальные тромбозы. Часто встречаются атипичные тромбозы, не характерные для типичного АФС. К таким атипичным тромбозам относятся надпочечниковые, селезеночные, тестикулярные, яичниковые, кожные, тромбозы поджелудочной, предстательной железы, костного мозга; тромбозы могут быть основными причинами развития бескаменного холецистита, язв ЖКТ. У небольшого числа больных с КАФС развиваются тромбозы крупных сосудов (вен нижних конечностей, коронарных и церебральных артерий), т.е. проявления, характерные для классического АФС. Характерен рецидив тромбозов, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию. Поражение почек, надпочечников, селезенки, легких ассоциируется с плохим прогнозом.

В результате тромботической микроваскулопатии возникает острая полиорганная недостаточность. Клинически это может проявляться нарушениями ЦНС (включая ступор, дезориентацию, развитие параличей) надпочечниковой недостаточностью, ОРДС и дыхательной недостаточностью, инфарктом миокарда, поражениями ЖКТ, почек и др. (табл. 6.3).

В большинстве случаев поражение легких проявляется как ОРДС и легочная эмболия, в то время как легочные кровотечения, микротромбозы, отек легких выявляются редко. ОРДС считается одним из наиболее частых проявлений мультиорганной недостаточности у пациентов с КАФС (по данным регистра случаев КАФС в 25% случаев наблюдается ОРДС). Для понимания патогенеза КАФС крайне важно знать то, что ОРДС выступает следствием ССВО, который характеризуется массивным выбросом цитокинов и повреждением тканей. Летальность при КАФС, несмотря на интенсивную терапию, достигает более 50%. Иммунный механизм развития ОРДС у пациентов с КАФС доказывает обнаружение АФА в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже [Wiedermann et al., 2000].

Практически у 80% пациентов поражаются почки с развитием почечной микроангиопатии и окклюзией мелких сосудов. Часто (60% случаев) выявляются и симптомы поражения головного мозга (инсульт, транзиторные ишемические атаки, судороги, кома), однако микротромбозы сосудов головного мозга развиваются гораздо чаще, чем это диагностируется, и могут стать причиной развития энцефалопатии при КАФС.

Более чем у 50% пациентов с КАФС наблюдается поражение сердца. В большинстве случаев оно проявляется развитием аортальной и митральной недостаточности, которые могли сформироваться ранее на фоне СКВ или АФС. У 25% пациентов развивается инфаркт миокарда. Кардиогенный шок у пациентов

Таблица 6.3

Клинические проявления КАФС по данным Международного регистра случаев КАФС

Органы-мишени	Число пациентов, %	Характер поражения
Тромбозы периферических артерий и вен	74 (34)	Глубокие вены конечностей, аорта, сосуды другой локализации
Головной мозг	133 (60)	Инсульт, транзиторные ишемические атаки, судороги, энцефалопатия, тромбоз вен, микротромбоз, кома
Сердце	115 (52)	Поражение клапанов, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, эндокардит/вегетации, внутрисердечный тромбоз
Легкие	146 (66)	ОРДС, легочная эмболия, альвеолярные кровоизлияния, отек легких, тромбоз крупных сосудов/микротромбоз, легочная гипертензия
ЖКТ	98 (47)	Тромбоз сосудов печени (синдром Бадда—Киари), селезенки, поджелудочной железы, желчного пузыря; тромбоз мезентериальных сосудов, нижней полой вены, воротной вены
Кожа	146 (66)	Сетчатое ливедо, язвы, пурпура, гангрена пальцев рук и ног, поверхностный некроз, множественные геморрагии в ногтевом ложе
Почки	154 (70)	Почечная недостаточность, нефротический синдром
Надпочечники	33 (15)	Надпочечниковая недостаточность
Другие проявления	56 (25)	Тромбоз артерий и вен сетчатки глаза, некроз костного мозга, тромбоз щитовидной железы, тромбоз сосудов яичек, яичников

с КАФС наблюдается и в результате острой тромботической окклюзии коронарных сосудов, микротромбозов, внезапного прогрессирующего нарушения функции клапанов или массивной легочной эмболии. Также к причинам шока у пациентов с КАФС относятся септический шок или острая надпочечниковая недостаточность.

При подозрении на КАФС рекомендуется определение уровня тропонинов для исключения поражения сердечной мышцы. Помощь в установлении причины сердечной недостаточности может оказать чреспищеводная ЭхоКГ.

Некроз костного мозга считается редким осложнением, которое описано у пациентов с метастатическими опухолями, ДВС-синдромом, развившимся после радио- или химиотерапии, у больных с септическим шоком. Теперь этот список пополнился еще и сообщениями о развитии некроза костного мозга при КАФС.

**Материалы исследования.** В период с 2001 по 2015 гг. мы обследовали 17 женщин с КАФС. Провоцирующими факторами развития КАФС в данных ситуациях были тяжелая преэклампсия, инфекция (пневмония, сепсис), оперативное вмешательство, уменьшение дозы антикоагулянтов, роды. Несмотря на терапию, КАФС закончился фатально у одной из пациенток, полиорганная недостаточность у которой развилась на фоне тяжелой формы преэклампсии, осложненной преждевременной отслойкой плаценты. Акушерские осложнения в анамнезе были выявлены у всех 17 женщин (100%): синдром потери плода — у 13 (76,5%) пациенток, ПОНРП — у 2 (11,8%), тяжелая преэклампсия — у 11 (64,7%), преждевременные роды — у 7 (41,2%) пациенток. В анамнезе у 7 (41,2%) женщин были зафиксированы следующие тромбоземболические осложнения: тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей после родов у одной пациентки и рецидивирующий ТГВ с интервалом в 2 года на фоне приема оральных контрацептивов у другой, у 3 женщин — илеофemorальный тромбоз во время предыдущих беременностей, у одной женщины после предыдущих преждевременных родов развился острый тромбоз подкожной вены бедра.

КАФС был лабораторно подтвержден у всех пациенток. ВА выявлен у всех пациенток, АФА к подгруппе фосфолипидов (фосфатидилсерин, фосфатидиловая кислота, фосфатидилинозитол, кардиолипин или дифосфатидилглицерол) обнаружены в 9 случаях (52,9%), анти- $\beta_2$ -GPI — у 14 пациенток (82,4%), антитела к протромбину — в 3 (17,6%) случаях.

У всех пациенток проведено обследование на предмет наличия генетической тромбофилии. Генетические

формы тромбофилии выявлены у всех 17 пациенток (100%). В результате обследования обнаружены мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T гетерозиготная (41,2%) и гомозиготная формы (11,8%), гетерозиготная мутация в гене протромбина G20210A (5,9%), полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) 675 4G/5G (41,2%), гетерозиготная форма полиморфизма (-455G/A) гена бета-фибриногена (47,1%), гомозиготная форма полиморфизма I/D в гене t-PA (23,5%), а также гетерозиготные формы полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) I/D (29,4%), тромбоцитарного рецептора GPIa — 807C/T (76,5%), ангиотензиногена — 704C/T (23,5%). Отмечались существенное замедление функции PC и менее выраженное снижение уровня антитромбина III. Мультигенные формы тромбофилии выявлены в 52,9% случаев.

**Клинический случай ведения беременности, родов и послеродового периода у пациентки с перенесенным ранее КАФС.** Пациентка С., 23 лет, обратилась за консультацией в нашу клинику 19.05.2005 г. при сроке беременности 10 нед.

Из анамнеза известно, что пациентку с юности беспокоят головные боли, резистентные к спазмолитикам и анальгетикам. Осенью 2003 г. возникли эпизоды резкого снижения памяти, преходящие нарушения зрения, судороги; в декабре 2003 г. на коже рук, ног, груди, живота появилось сетчатое ливедо. В это же время развилась клиническая картина ТГВ правой голени: болезненность и отек в области правой голени. Были получены отрицательные результаты тестов на наличие ВА с ядом гадюки Рассела и антикардиолипиновых антител, однако в высоком титре были выявлены антитела к  $\beta_2$ -GPI (изотип IgG) (90 ЕД/мл при норме менее 10 ЕД/мл). На основании клинической картины поражения ЦНС, ТГВ правой голени, наличия сетчатого ливедо и лабораторных критериев (высокие титры антител к  $\beta_2$ -GPI) был поставлен диагноз АФС. Проводилась терапия с применением антикоагулянтов и антиагрегантов.

В январе 2004 г. внезапно возникло резкое уменьшение количества мочи, развилась гематурия. Появилась болезненность в области носовой перегородки, носовые кровотечения. Был диагностирован асептический некроз головки бедренной кости. Отмечалось усиление головных болей, эпизоды дезориентации, резкое снижение памяти. Кроме того, проявлениями системного васкулита у данной пациентки стали развитие синдрома Рейно, тромбоза сосудов глазного дна и слизистой оболочки носа, поражения кожи

в виде сетчатого ливедо. Таким образом, у пациентки на фоне первичного АФС в течение нескольких дней развилась клиническая картина множественных тромбозов с формированием полиорганной недостаточности, включающей поражение ЦНС, развитие острой почечной недостаточности и гематурии вследствие тромботической микроангиопатии, развитие асептического некроза головки бедренной кости. В данном случае можно говорить о развитии КАФС у пациентки с первичным АФС. Критерием диагноза КАФС стало развитие полиорганной недостаточности за короткий промежуток времени (менее 1 нед.) у пациентки с ранее установленным диагнозом АФС.

Проводилось лечение кортикостероидами в максимальной дозе 30 мг/сут внутрь в течение месяца, было проведено 2 сеанса «пульс»-терапии метипредом по 500 мг в течение 3 дней подряд в сочетании с циклофосфаном в дозе 800 мг однократно. Назначена терапия: тромбоАСС, клексан в дозе 60 мг/сут в течение 6 нед. с последующим переходом на варфарин при поддержании международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–3,0.

В женской консультации женщине было предложено прервать беременность в связи с наличием в анамнезе КАФС с развитием полиорганной недостаточности. Однако в связи с настойчивым желанием пациентки и ее близких сохранить беременность больная была проконсультирована в нашей клинике, специализирующейся на изучении проблем генетической тромбофилии, АФС, включая его катастрофическую форму.

При обследовании обращало на себя внимание повышение уровня D-димера до 3 мкг/мл, что в 6 раз превышает нормальные значения (0,5 мкг/мл) и свидетельствует о чрезвычайно выраженном состоянии гиперкоагуляции. Отмечались отсутствие положительной пробы на ВА и нормальный уровень антикардиолипиновых антител. Не было выявлено антител к аннексину V и протромбину. Обнаружено повышение титра антител к  $\beta_2$ -GPI до 16 ЕД/мл. Кроме того, было отмечено повышение уровня гомоцистеина до 30 ммоль/л при норме менее 15 ммоль/л.

При исследовании на наличие генетических форм тромбофилии мутации FV Leiden и полиморфизма гена протромбина G20210A выявлено не было. Были обнаружены гетерозиготная форма мутации MTHFR C6777T, гетерозиготная форма полиморфизма I/D в гене t-PA, гетерозиготные формы полиморфизма в гене PAI-1 (675 4G/5G), в гене бета-фибриногена (-455G/A) и в гене фактора XII, а также в гене гликопротеина GP-IIIa тромбоцитов (1565 T/C).

Диагноз: беременность 10 нед. на фоне отягощенного тромботического анамнеза (катастрофическая форма АФС с полиорганной недостаточностью и некрозом головки бедренной кости), сочетанная форма тромбофилии (сочетание приобретенной и наследственной формы тромбофилии), гипергомоцистемия.

Было принято решение оценить эффективность антикоагулянтной, антиоксидантной и витаминотерапии в I триместре беременности. Назначена терапия: фолиевая кислота (4 мг/сут), Магне-В<sub>6</sub>, Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, клексан под контролем уровня анти-Ха-активности, D-димера. Начальная доза клексана составила 60 мг/сут, а максимальная суточная доза клексана — 90 мг/сут. Эффективность терапии оценивалась по уровню D-димера и состоянию маточно-плацентарного кровотока путем доплерографии. Уже через неделю уровень D-димера снизился до 1,5 мкг/мл. Нарушений кровотока матери и плода выявлено не было. В связи с возможным развитием ГИТ проводилась постоянная оценка количества тромбоцитов. За весь период применения клексана признаков ГИТ отмечено не было.

В связи с тем что уже к 10-му дню терапии наблюдалось снижение уровня D-димера до нормальных значений и отсутствовали признаки патологии плода, было принято решение о пролонгировании беременности. На фоне проводимой терапии беременность протекала благоприятно, без осложнений. На 39–40-й неделе беременности было произведено родоразрешение путем кесарева сечения. Операция прошла без осложнений и чрезмерной кровопотери. Извлечен ребенок массой тела 3050 г ростом 50 см, 9 баллов по шкале Апгар. За 2 сут до операции доза клексана была уменьшена до 60 мг/сут. Последняя инъекция клексана была произведена за 24 ч до операции. Терапию клексаном возобновили через 3 ч после операции в дозе 20 мг/сут. После операции в течение 2 сут была продолжена терапия клексаном в дозе 40 мг/сут с последующим переходом на дозу 60 мг/сут в течение 6 нед. с последующим переходом на варфарин (целевое МНО 2,0–3,0 с контролем уровня D-димера).

#### 6.4. Дифференциальная диагностика КАФС

**КАФС-подобные заболевания.** В клинической практике встречаются АФА-позитивные пациенты, которые не соответствуют полностью критериям

КАФС. Подобные случаи считаются сложным испытанием для клиницистов ввиду трудности диагноза.

Согласно данным мировой литературы (C.L. Aguiar и D. Erkan), такие больные диагностируются как «КАФС-подобные», для которых необходимы тщательный мониторинг во избежание развития КАФС, а порой и агрессивное лечение, как и для КАФС-пациентов. Больные с повышенным титром АФА (средние и/или высокие титры) с тромбозами сосудов среднего и крупного калибра двух органов с сопутствующим кровотечением или без него, изолированным микротромбозом с кровотечением (легочное или надпочечниковое кровоизлияние), тяжелой тромбоцитопенией с кровотечением или без него и тяжелой HELLP-синдромом с тромбозом одного органа могут быть включены в данную группу [Erkan D., 2002]. Авторы также рекомендуют включать в эту группу пациентов с ТГВ, осложнившимся легочной тромбоэмболией (подобно тромбозу левого желудочка, приводящему к инсульту), в сочетании с развитием других АФА-ассоциированных проявлений.

**Микроангиопатический АФС.** В то время как микроангиопатия — заболевание сосудов мелкого калибра, тромбоцитическая микроангиопатия подразумевает микроангиопатию с ишемией вследствие повышенного фибринообразования и/или гиперагрегации тромбоцитов, приводящую к окклюзии артериол и капилляров. Если у больных тромбоцитической микроангиопатией развивается неиммунная гемолитическая анемия с шистоцитозом, то используется термин *тромбоцитическая микроангиопатическая гемолитическая анемия* (ТМГА). На основании данных Международного

КАФС веб-регистра у пациентов с тромбоцитопенией при сравнении с больными без тромбоцитопении чаще развиваются гемолиз, шистоцитоз, ДВС-синдром, повышаются продукты деградации фибрина (ПДФ). Поэтому может встречаться группа КАФС-больных с преимущественно гематологическими проявлениями (на которые накладываются другие признаки тромбоцитической микроангиопатии в виде злокачественной гипертензии), ТПГ, гемолитико-уремическим синдромом (ГУС), HELLP-синдромом и ГИТ.

Таким образом, для АФА-позитивных больных с преимущественно тромбоцитическими микроангиопатическими проявлениями был предложен термин «*микроангиопатический АФС*». К сожалению, истинное преобладание АФА у больных тромбоцитической микроангиопатией неизвестно. Без сравнительных исследований между КАФС и другими тромбоцитическими микроангиопатиями трудно определить, могут ли АФА в каждом конкретном случае быть патогенными или нет.

**Тромбоцитический шторм.** Остается неясным, почему у одних пациентов развивается типичная клиническая картина АФС (тромбозы крупных сосудов), тогда как у других наблюдается развитие прогрессирующих микротромбозов, которое авторы назвали «*тромбоцитическим штормом*» и полиорганной недостаточностью, т.е. КАФС (табл. 6.4).

В отсутствие основного запускающего триггера, у больных отмечаются массивные тромбозы с повреждением различных сосудистых структур. Почти у половины пациентов с картиной тромбоцитического шторма выявляется циркуляция АФА, но, к сожалению,

Таблица 6.4

Клиническая характеристика тромбоцитического шторма (по C.S. Kitchens и соавт., 2011)\*

Учитываемые признаки	Признак
1. Молодой возраст (менее 50 лет)	
2. Два и более признака из следующих:	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ острая, два и больше артериальных и/или венозных тромбозов, с тромбоцитической микроангиопатией или без нее в течение 1–2 нед., которые могут рецидивировать через несколько лет</li> <li>◆ тромбозы необычной локализации</li> <li>◆ прогрессирование/свежий рецидив неясной этиологии</li> <li>◆ рефрактерность к острой терапии или атипичный ответ на терапию</li> <li>◆ усугубление процесса в случае неадекватно подобранной терапии или прерывания терапии (например, субтерапевтические дозы антикоагулянтов)</li> <li>◆ часто предшествует триггер (запускающий фактор)</li> </ul>

\* Характеристики тромбоцитического шторма, которые обычно не учитываются: рак (за исключением малого рака кожи); инфаркт миокарда в условиях ИБС; употребление кокаина с симптомами зависимости; ожидаемые тромбоцитические осложнения, связанные с наличием внутрисосудистых устройств (катетеры, импланты); наличие пароксизмальной ночной гемоглобинурии или миелопролиферативные заболевания; множественная травма/тяжелая травма (например, множественный перелом конечности); преморбидный клинический статус до развития тромбоцитических осложнений.

детальный анализ АФА-профиля часто отсутствует. В сравнении с КАФС, макротромбозы считаются характеристикой тромботического шторма, хотя окклюзия микрососудистого русла часто недооценивается, указывая на прогрессирование данного протромботического фенотипа. Тромботический шторм основан на клинической картине. Это исключительно клинический фенотип, а не результат лабораторного тестирования и подтверждения циркуляции АФА.

Согласно концепции тромботического шторма С.С. Kitchens (1998), **несколько относительно сравнимых заболеваний (включая КАФС) с массивным тромбообразованием могут иметь единый патофизиологический механизм**, приводящий к избыточному ответу на первоначальный протромботический стимул.

В настоящее время изучается генетика тромботического шторма. Существует гипотеза генетически обусловленных протромботических факторов риска, которые выступают триггером избыточного тромбоза ([www.thromboticstorm.com](http://www.thromboticstorm.com)). Такое массивное тромбообразование влечет за собой прогрессирование тромбоза [Asherson R.A. et al., 2005]. В основе этого явления лежат прогрессирующая активация образования тромбина, угнетение фибринолиза за счет PAI-1, потребление антикоагулянтных факторов: PC и PS, AT III, развитие массивного тканевого повреждения, выброса цитокинов, развитие ДВС-синдрома и системного ответа на воспаление (схема 6.2).

ССВО считается универсальным процессом, который присутствует при различных клинических син-

дромах, включая сепсис, ДВС-синдром, КАФС, ТТП, ГУС, ГИТ, для которых характерны разные патогенетические механизмы и этиологические факторы.

**Сепсис и КАФС.** Последние также имеют сходства. Сепсис — это системный ответ на инфекционный процесс (ССВО), проявляющийся двумя и более из следующих факторов: а) температура выше 38 °С или ниже 36 °С; б) частота сердцебиения больше 90 уд./мин; в) частота дыхательных движений больше 20 уд./мин или РаСО<sub>2</sub> ниже 32 мм рт. ст.; г) уровень лейкоцитов в крови выше 12 000 клеток/мм<sup>3</sup>, ниже 4000 клеток/мм<sup>3</sup> или больше 10% незрелых форм клеток.

Рассматривая же КАФС с позиций синдрома системного ответа на воспаление, становится понятным колоссальное сходство клинических проявлений КАФС и сепсиса. Развивающийся синдром системного провоспалительного ответа приводит к формированию распространенной тромботической васкулопатии, что, в свою очередь, объясняет широкий спектр клинических проявлений КАФС, обусловленных повреждением тканей и развитием мультиорганной недостаточности, включая нарушение функции почек, ОРДС, развитие церебральных нарушений («острый церебральный дистресс-синдром»), снижение сократительной активности миокарда и развитие катехоламин-рефрактерной гипотензии. ССВО, таким образом, не оставляет организму шансов, поражая все защитные механизмы, обуславливая блокаду микроциркуляторного русла и развитие мультиорганной недостаточности. Как при сепсисе, так и при КАФС следствием системного ответа на воспаление,

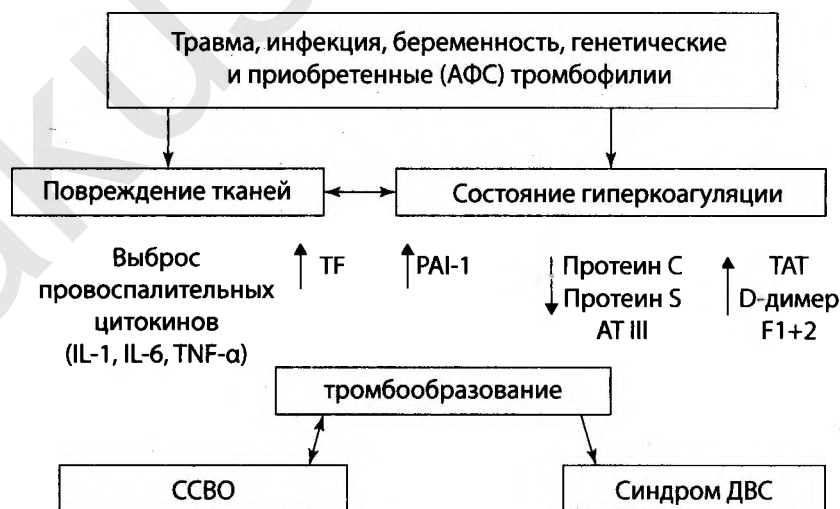


Схема 6.2. Гипотеза «тромботического шторма»  
(по С.С. Kitchens, 1998)

которое сопровождается массивным выбросом цитокинов и повреждением тканей, выступает развитие ДВС-синдрома.

В тех случаях, когда сепсис сопровождается развитием ДВС-синдрома, потенциальные осложнения включают в себя кровотечения, тромбоцитопению и микротромбозы, также характерные для КАФС-больных. Иначе говоря, патофизиология и клинические проявления КАФС напоминают сепсис с развитием в итоге полиорганной недостаточности.

**ДВС-синдром.** Клиническая картина КАФС во многом напоминает декомпенсированный ДВС-синдром. В обоих случаях наблюдаются системная активация процессов коагуляции, развитие тромбозов микроциркуляторного русла и полиорганной недостаточности [Vora S.K. et al., 2006]. Декомпенсированный ДВС-синдром выявляется примерно у 20% пациентов с КАФС [Asherson R.A. et al., 2000], что, вероятно, можно объяснить отражением процессов системного воспаления. Кроме того, АФА часто обнаруживаются у пациентов с ДВС-синдромом [Gharavi A.E. et al., 2000].

Согласно нашему опыту, признаки хронического ДВС-синдрома развиваются во всех случаях КАФС, что обусловлено общими патогенетическими механизмами этих состояний.

В основе КАФС и ДВС-синдрома лежит универсальный патологический процесс — синдром системного воспалительного ответа. Как при КАФС, так и при синдроме ДВС выявляются сходные провоцирующие факторы (травма, онкологические заболевания, акушерские осложнения, инфекции), наблюдаются развитие эндотелиальной дисфункции, выброс провоспалительных цитокинов и активация коагуляции. Нарушение функции антикоагулянтного пути PC и состояние гипофибринолиза характерны как для КАФС, так и для ДВС-синдрома [Vora S.K. et al., 2006; Raschi E. et al., 2003; Cate H., 2000]. Другими словами, причиной развития ДВС-синдрома служит массивное повреждение сосудов микроциркуляторного русла, так характерное для ССВО. Однако ДВС-синдром отличается от КАФС развитием геморрагических осложнений, вызванных массивным потреблением прокоагулянтных факторов и тромбоцитов.

Интересно, что худший прогноз при ДВС-синдроме ассоциируется с повышенным уровнем PAI-1 и нарушением функции системы PC [Vora S.K. et al., 2006]. АФА при ДВС-синдроме могут появляться вторично вследствие массивного повреждения тканей, и их роль в патологическом процессе неизвестна. Для своевре-

менной диагностики КАФС необходимо исследовать уровень АФА у всех пациентов с ДВС-синдромом при отсутствии провоцирующего фактора.

Таким образом, у пациентов с клиническими и лабораторными признаками ДВС-синдрома для определения лечебной тактики и прогноза весьма важно определить АФА.

*Сходства ГИТ (гепарин-индуцированная тромбоцитопения) и КАФС.* ГИТ обычно развивается через 4–10 дней после начала терапии гепарином. Это тяжелая форма (тип 2) иммуноопосредованного нарушения вследствие формирования антител против комплекса гепарин—тромбоцитарный фактор 4.

Учитывая, что для ГИТ характерны и артериальные, и венозные тромбозы, у АФА-позитивных пациентов с тромбоцитопенией и множественными тромбозами, получающих гепарин, врачам-клиницистам очень трудно вовремя правильно поставить диагноз. Кроме того, антитела против комплекса гепарин—тромбоцитарный фактор 4 могут выявляться ИФА-методом у 10% АФА-пациентов, не принимавших гепарин вследствие образования аутоантител к тромбоцитарному фактору 4. Эти антитела отличаются от антител, наблюдаемых у ГИТ-больных (против комплекса гепарин—тромбоцитарный фактор 4, а не тромбоцитарного фактора 4). У таких больных определение агрегации тромбоцитов, а именно гепарин-индуцированной активации и агрегации, может быть полезным для правильного диагноза.

*Трудности диагностики КАФС.* Ввиду многообразия патогенетических механизмов диагностика катастрофической формы АФС представляет собой определенные трудности, а дифференциальная диагностика в острый период не может быть сведена к одному единственному заболеванию.

Как указывалось ранее, существует целый спектр тромботических микроангиопатических состояний (ТТП, ГУС, HELLP-синдром, КАФС), при которых в момент их развития очень трудно вовремя правильно поставить диагноз ввиду схожести клинических проявлений. Необходимы постоянная оценка и тщательный мониторинг состояния больного. Не всегда наличие АФА при тромбозах — проявление только АФС. Кроме того, нельзя исключать вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов АФА-диагностики. Ложноположительные АФА (обычно низкие титры) чаще всего ассоциируются с инфекционным процессом [Kim, Avcin, Tolpak, Wenzel] и/или приемом антикоагулянтов (положительный ВА) [Wenzel, Pengo]. В то время как ложноотрицательные



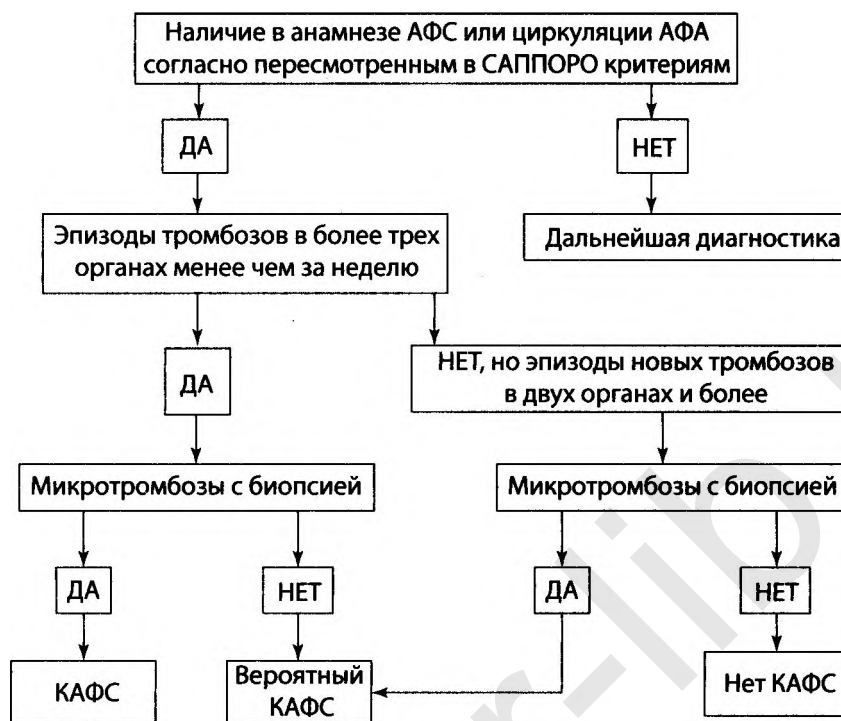


Схема 6.3. Диагностика КАФС у больных АФС или с персистенцией АФА в анамнезе (по D. Erkan, 2010)

АФА нередко неоднократно наблюдаются у больных АФС или КАФС в момент тромбоза, возможно, вследствие избыточного потребления антифосфолипидных антител.

Именно в связи с этим для облегчения дифференциальной диагностики пациентов с множественными тромбозами был создан пошаговый алгоритм, позволяющий правильно поставить диагноз (схема 6.3).

Почти у половины больных КАФС развивается без циркуляции АФА в анамнезе. Поэтому АФС-диагноз, основанный на пересмотренных в Саппоро критериях, или персистенция клинически значимых антифосфолипидных антител (ВА-циркуляция и/или средние и высокие титры АФА, ИФА-методом) без клинических проявлений АФА очень важны для диагностики.

Тромбозы трех органов и более с развитием менее чем за неделю считаются «краеугольным камнем» КАФС. Тем не менее тромбозы только двух органов с развитием менее недели (с развитием третьего эпизода тромбоза или без него более чем за неделю, но менее, чем в течение месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию) может привести к диагнозу «вероятного КАФС». Гематологические проявления не должны учитываться как вовлечение отдельного органа.

Что касается микротромбозов, то гистологическое подтверждение микротромбозов относится к одному

из условий КАФСa. Однако проведение биопсии не представляется возможным в острый период КАФС вследствие тяжелой тромбоцитопении и/или нестабильного клинического состояния пациента. Диагноз должен быть пересмотрен после получения результатов биопсии или аутопсии. Тем не менее следует тщательно взвесить все риски и преимущества выполнения любых процедур, включая биопсию.

Среди самого трудного аспекта диагностики КАФС выделяют клиническую ситуацию, когда у больного с множественными тромбозами различных органов циркуляцию АФА выявляют только в 1-й раз и, помимо циркуляции АФА, отмечают нетромботические факторы риска (например, послеоперационный период, инфекция с развитием сепсиса или без него, проявления другой тромботической микроангиопатии, ДВС-синдром, ГИТ). Трудности возникают при обнаружении ВА на фоне антикоагулянтной терапии и/или низкого титра АФА. Для диагностики катастрофической формы АФС в такой ситуации необходимы внимательный и тщательный анализ состояния пациента, так как возможны другие причины развития множественных тромбозов различных органов.

Правильная постановка диагноза и ведение пациентов с множественными тромбозами и нехарактерными проявлениями АФС — работа целой команды



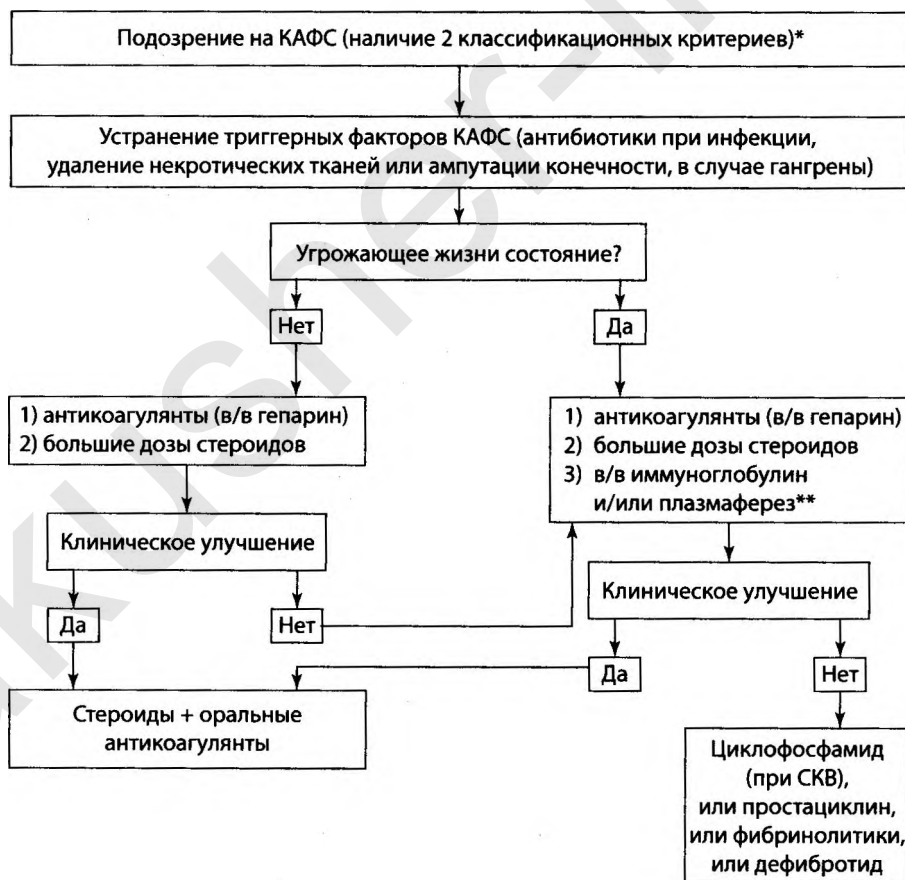
специалистов различного профиля, включая ревматологов, гематологов, инфекционистов, нефрологов, реаниматологов, акушеров. Картина КАФС может разворачиваться постепенно, перекрывая проявления других микроангиопатий. Подозрение на КАФС всегда должно быть в случае тромбозов. Очень важно начинать терапию как можно ранее, не дожидаясь подтверждения АФА-тестов.

### 6.5. Основные принципы лечения и пути профилактики КАФС

**Принципы терапии КАФС.** Ранняя диагностика и начало адекватной терапии считаются критически для исхода КАФС. При подозрении на КАФС незамедлительно должна быть начата агрессивная терапия. Следует отметить, что серологическое выявление маркеров АФС или обнаружение ВА требует времени

или часто невозможно, а порой на фоне прогрессирующих тромбозов или вследствие длительной иммуносупрессивной терапии результаты лабораторных исследований могут быть отрицательными. Таким образом, установить диагноз КАФС в соответствии с имеющимися на сегодня международными критериями во многих случаях очень сложно.

Учитывая, что КАФС — тромбофилическое расстройство с характерной распространенной микроваскулопатией, патогенетически обоснованной представляется терапия с использованием антикоагулянтов. Кроме того, терапия должна быть направлена на предотвращение образования и циркуляции медиаторов системного воспалительного ответа и тканевых повреждений (АФА, цитокинов, продуктов активации комплемента, антиэндотелиальных антител). Анализ комбинированной терапии показал, что лучшие результаты (выживаемость 68%) были получены при



\* Исключить другие микроангиопатические синдромы (прежде всего ТТП и ГИТ/тромбозы).

\*\* В сочетании со свежезамороженной плазмой при наличии шистозитов (фрагментов эритроцитов).

Схема 6.4. Алгоритм лечения КАФС (по Е.Л. Насонову, 2003)

комбинации антикоагулянтов, кортикостероидов, заместительной терапии свежезамороженной плазмой и внутривенного иммуноглобулина. В связи с этим на X Международном конгрессе по АФС в г. Таормина, Сицилия (сентябрь, 2002), был выработан следующий алгоритм ведения больных с КАФС (схема 6.4).

Терапию КАФС следует начинать с применения препаратов первого ряда — антикоагулянтов и кортикостероидов (табл. 6.5). Если клинический эффект отсутствует или прогрессируют тромбозы, несмотря на антикоагулянтную терапию, то применяют препараты второго ряда.

При отсутствии клинического эффекта и прогрессирующем ухудшении состояния пациента встает вопрос о применении препаратов третьего ряда с ограниченным опытом использования и/или эффективность которых неизвестна (см. табл. 6.5). Схема же применения различных препаратов при КАФС представлена в табл. 6.6.

Наибольшее значение имеет устранение возможных триггерных факторов КАФС. При подозрении на инфекцию необходимо как можно раньше начать антибиотикотерапию. По данным Н. Amital и соавт. (2001), удаление некротизированных тканей и ампутация конечности (последнее — в случае гангрены) могут значительно улучшить прогноз КАФС.

Знания о патогенезе КАФС позволяют утверждать, что эффективная терапия и профилактика КАФС возможны лишь при одновременном влиянии на процессы воспаления и коагуляции. Как было отмечено ранее, необходимы такие лекарственные средства, которые способны одновременно блокировать оба патогенетических механизма заболевания — прокоагулянтный и провоспалительный [Насонов Е.Л., 2003].

**Препараты первой линии.** Препаратом выбора сегодня служит низкомолекулярный гепарин (НМГ), обладающий антикоагулянтными свойствами и противовоспалительной активностью.

*Гепарин* в 1 тыс. раз увеличивает активность анти-тромбина III, что приводит к эффективному ингибированию тромбина, фактора Ха и IXa. В достаточно высоких концентрациях гепарин способен оказывать дополнительное ингибирующее влияние на тромбин через гепарин-кофактор II. Некоторые ограничения антикоагулянтного эффекта гепарина связаны с невозможностью в комплексе с АТ III ингибировать тромбин и фактор Ха при фиксации последних на поверхности фибрина и фосфолипидов. Эффективность применения гепарина у пациентов с КАФС обусловлена не только его воздействием на систему гемостаза, но и, возможно, способностью адсорбировать АФА, предотвращать их связывание с клетками-мишенями

Таблица 6.5

Возможности терапии КАФС

Терапия	Препарат	Терапия	Препарат
Препараты первой линии	Антикоагулянты	Препараты третьего ряда	Фибринолитики
	Глюкокортикоиды		Дефибротид
Препараты второй линии	Внутривенный иммуноглобулин	Экспериментальные препараты	Циклофосфамид
	Плазмаферез ± переливание свежезамороженной плазмы		Простаглицлин
			Антицитокининовые препараты
			Новые антикоагулянтные препараты

Таблица 6.6

Схема терапии КАФС

Препарат	Схема применения
Гепарин	Внутривенно в течение 7–10 дней
Варфарин	МНО > 3
Метилпреднизолон	Пульс-терапия: 1 г/день внутривенно в течение 3–5 дней, далее по 1–2 мг/кг/день
Внутривенный иммуноглобулин	0,4 мг/день/кг в течение 4–5 дней
Плазмаферез + свежезамороженная плазма	2–3 л плазмы в течение 3–5 дней
Циклофосфамид	0,4–1 мг/м <sup>2</sup> в/в
Простаглицлин	5 мг/кг/день в течение 7 дней
Дефибротид	100–275 мг/кг/день не меньше 3 нед. или удвоенная доза перорально

и ингибировать активность комплемента [Долгушина Н.В. и др., 2004].

Более предпочтительным представляется использование НМГ, так как препараты этой группы:

- ◆ обеспечивают хороший антикоагулянтный эффект;
- ◆ в меньшей степени нуждаются в кофакторе (АТ III), когда в условиях КАФС угнетаются естественные антикоагулянтные пути;
- ◆ НМГ несет меньшую опасность развития ГИТ (НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором 4).

Кроме того, НМГ обладает еще целым рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином:

- ◆ хорошая биодоступность и быстрое всасывание при подкожном введении;
- ◆ более предсказуемое антикоагулянтное действие;
- ◆ отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле в период лечения;
- ◆ длительность действия и возможность подкожного введения 1–2 р./сут.

Противотромботическую активность НМГ длительно связывали исключительно с преобладанием анти-Ха-активностью над антитромбиновой активностью. Позднее выяснилось, что только 30% противотромботической активности НМГ осуществляется через антитромбин III и на 70% через эффекты, связанные с эндотелием, в частности с высвобождением естественного TFPI. Процесс активации TF — ключевой этап развития коагуляции и воспаления, а также важная часть патогенеза гнойно-септических заболеваний, КАФС, ДВС-синдрома, что объясняет эффективность применения НМГ при этих состояниях.

Спектр заболеваний и патологических состояний, при которых НМГ эффективны, чрезвычайно широк. На сегодняшний день НМГ служит препаратом выбора у беременных с тромбофилией и позволяет предупредить развитие как венозных тромбозов и тромбоэмболий, так и целого ряда акушерских осложнений: невынашивания беременности, преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, ВЗРП, антенатальной гибели плода, фетоплацентарной недостаточности.

Недавно были опубликованы результаты исследования LIVE-ENOX [Raschi E. et al., 2003]. Применение эноксапарина у 180 беременных женщин с тромбофилией и синдромом потери плода в анамнезе было эффективным (рождение живых детей) в 84% случаев. Не было отмечено ни одного случая тромбоза, ни од-

ного клинически значимого кровотечения или эпизода тромбоцитопении.

Согласно нашим данным, лучшие исходы были у пациенток, которые получали терапию с ранних сроков беременности и в фертильном цикле в рамках подготовки к беременности. Одним из определяющих факторов применения гепаринов в акушерстве отмечают отсутствие тератогенного и эмбриотоксического эффектов, поскольку они не проникают через плаценту.

В последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния НМГ на процессы воспаления и возможность его применения для лечения различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, бронхиальную астму, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания. Так, показана способность НМГ ингибировать адгезию лейкоцитов и экспрессию TNF- $\alpha$ .

Эффективность глюкокортикоидов при КАФС обусловлена их способностью ингибировать развитие системного ответа на воспаление вследствие блокирования экспрессии ядерного фактора каппа-би (NF- $\kappa$ B, фактора транскрипции) большинства медиаторов воспаления. Следует отметить, что сами по себе глюкокортикоиды не влияют на риск развития повторных тромбозов.

**Препараты второй линии.** Применение *внутривенного иммуноглобулина* может быть эффективным в связи с его способностью блокировать связывание антител с рецепторами макрофагов, увеличивать Т-клеточный супрессорный ответ и, возможно, уменьшать синтез и активировать разрушение циркулирующих IgG за счет связывания с ними путем антиидиотипического взаимодействия, регулировать продукцию цитокинов и активацию системы комплемента. Иммуноглобулин применяется также для лечения ТТП и особенно эффективен у пациентов с тромбоцитопенией.

Применение иммуноглобулина противопоказано при дефиците IgA, поскольку в этом случае оно может спровоцировать анафилактическую реакцию. С осторожностью и по возможности в минимальных дозах следует применять иммуноглобулин у пациентов при поражении почек, так как препарат может спровоцировать развитие почечной недостаточности. Особенно это касается лиц старше 65 лет, принимающих препараты с возможным нефротоксическим действием, и при сепсисе. Кроме того, при применении иммуноглобулина могут наблюдаться сильная головная боль, обусловленная развитием асептического

менингита, и повышение вязкости крови, хотя развития тромбозов после инфузии иммуноглобулина не выявлено.

В последнее время опубликовано все больше данных за успешное применение *плазмафереза* при КАФС, характеризующегося на сегодняшний день как один из основных методов терапии данного состояния. Эффективность плазмафереза связана с удалением при данной процедуре АФА, провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, компонентов комплемента и других медиаторов воспаления, что препятствует прогрессированию воспалительного ответа, процессов коагуляции и повреждения тканей. Повторные плазмаферезы оправданы при наиболее рефрактерных случаях КАФС, когда оставшаяся общепринятая терапия не приносит положительного результата. Также показано, что плазмаферез относится к наиболее эффективному методу терапии микроангиопатической гемолитической анемии, ассоциированной с АФС. По данным R. Flamholz и соавт. (1999), уровень анти- $\beta_2$ -GPI-антител выступает маркером активности КАФС и эффективности плазмафереза. Эти же авторы свидетельствуют о неэффективности плазмафереза у пациентов с IgA-изотипом антител к кардиолипину.

Заместительная терапия свежезамороженной плазмой особенно необходима при явных признаках ДВС-синдрома и микроангиопатической гемолитической анемии (значительное увеличение количества шистоцитов — фрагментов эритроцитов — в периферической крови). При этом одна из основных целей заместительной терапии состоит в восполнении уровня естественных антикоагулянтов и в первую очередь АТ III и РС.

Весьма эффективно применение концентратов АТ III и РС. Так, рекомбинантный APC (дротрекотин) обладает мощным антитромботическим (снижает уровень D-димера), противовоспалительным (уменьшает концентрацию IL-6) и профибринолитическим эффектами. Его эффективность доказана у пациентов с тяжелым сепсисом [Баркаган З.С. и др., 2003; Gharavi A.E. et al., 2000]. В связи с ключевой ролью системного воспалительного ответа в патогенезе КАФС применение этого препарата обосновано и у пациентов с КАФС. Дефицит РС при сепсисе (менее 80% от нормы) ассоциируется с развитием ОРДС и худшим прогнозом.

**Препараты третьего ряда.** Опубликованы сообщения об успешном применении фибринолитиков, простациклина, дефибротида, даназола, циклоспори-

на, азатиоприна и, наконец, спленэктомии в терапии КАФС.

Применение *фибринолитиков* не получило широкого распространения в связи с риском кровотечений. К возможным показаниям к фибринолитической терапии у пациентов с КАФС относятся массивная тромбоэмболия легочной артерии с развитием шока и дисфункции правого желудочка, острый тромбоз средней мозговой артерии, артериальные тромбоэмболии, массивный тромбоз вен конечностей с угрозой развития гангрены, острый инфаркт миокарда.

Роль *циклофосфамида* заключается в предотвращении «ребаунд»-продукции патогенных аутоантител аутоагрессивными лимфоцитами после проведения сеансов плазмафереза и/или на фоне обострения СКВ, хотя его эффективность не была доказана в исследовании у 80 пациентов с КАФС [Asherson R.A. et al., 2001].

Патогенетическая основа применения *проста-циклина* состоит в его способности к вазодилатации и ингибированию функции тромбоцитов, но простациклин следует применять с осторожностью, учитывая наличие данных о возможном развитии «рикошетных» тромбозов. В литературе описан один успешный случай применения простациклина при КАФС (5 нг/кг/сут в течение 7 дней) [Kane et al., 1998]. Применение простациклина ингаляционно возможно у пациентов с ОРДС при жизнеугрожающей гипоксемии, несмотря на рекомендуемую терапию, однако улучшения в плане выживаемости при этом показано не было [Zwissler et al., 1996].

*Дефибротид* — щелочная соль односпиральной молекулы ДНК, а также агонист аденозиновых рецепторов  $A_1$  и  $A_2$ ; обладает антитромботическими свойствами. Кроме того, дефибротид оказывает модулирующее влияние на эндотелий путем различных механизмов, к которым относятся:

- ◆ увеличение продукции PGI<sub>2</sub> и PGE<sub>2</sub>;
- ◆ ингибирование синтеза лейкотриена B<sub>4</sub>, обладающего протромботическими свойствами;
- ◆ стимуляция фибринолиза вследствие ингибирования экспрессии PAI-1 и увеличения продукции t-PA;
- ◆ уменьшение экспрессии эндотелина-1;
- ◆ подавление системного воспалительного ответа путем ингибирования продукции цитокинов.

Важно, что при применении дефибротида содержание цитокинов возвращается к норме, тогда как при использовании антагонистов TNF- $\alpha$  оно снижается до

субминимальных значений, что становится опасным у пациентов с мультиорганной недостаточностью. Кроме того, при применении антагонистов TNF- $\alpha$  выявляется статистически значимое повышение уровня антикардиолипиновых IgG и IgM. Несмотря на то что повышение уровня антител к кардиолипину не ассоциируется с увеличением числа тромботических осложнений, полностью исключить возможность их развития нельзя.

Хотя в литературе приводится только одно описание применения дефибротида при КАФС, использование данного препарата представляется патогенетически обоснованным в связи с ведущей ролью эндотелиальной дисфункции при КАФС, и может быть весьма перспективным для терапии этого угрожающего состояния. Так, по данным A. Burcoglu-O'Ral и соавт. (2002), после 25 дней применения дефибротида у пациентов с КАФС, резистентных к препаратам первого и второго ряда, была достигнута ремиссия и выявлена нормализация показателей активации эндотелия, включая PAI-1, TNF- $\alpha$ , эндотелина-1, что подтверждает ключевую роль процессов воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе КАФС.

*Анкрод* представляет собой очищенную фракцию яда змеи (Malayan pit). Его введение способствует нормализации фибринолиза, продукции простациклина и уровня активатора плазминогена. В связи с тем что при ССВО и ДВС-синдроме, составляющих неотъемлемую часть КАФС, происходит угнетение системы фибринолиза, применение анкрота патогенетически обоснованно и может быть эффективным для терапии КАФС. Однако препарат был с успехом применен лишь у одного пациента [Dosekun et al., 1984]. В России анкрод не зарегистрирован.

**Экспериментальные препараты.** Случаев применения *антицитокиновой терапии* (инфликсимаб, анакинра, этанерсепт) не описано, однако, возможно, применение анти-TNF- $\alpha$ -терапии может быть эффективно в связи с наличием ССВО и у пациентов с КАФС. По мнению D. Ergun и соавт. (2003), применение антагонистов TNF- $\alpha$  показано при наличии развернутой картины ССВО, например при ОРДС.

Описано успешное применение у пациента с КАФС антител к CD20 — *ритуксимаба* [Rubenstein et al., 2006]. Применение ритуксимаба при КАФС, рефрактерном к стандартной терапии, привело к быстрому улучшению состояния и восстановлению количества тромбоцитов.

Теоретически возможно применение и *других антикоагулянтных препаратов* (дипиридамол, тикло-

пидин, клопидогрел, гирудин, лепаирудин, аргатробан), однако на практике они не были испытаны у пациентов с КАФС. Так, гирудин — наиболее мощный естественный ингибитор тромбина и особенно эффективен для лечения ГИТ.

Важную роль играет и *неспецифическая терапия*, направленная на борьбу с проявлениями системного воспалительного ответа и мультиорганной недостаточности. При почечной недостаточности требуются проведение гемодиализа, ИВЛ (в случае дыхательной недостаточности, наиболее часто обусловленной развитием ОРДС), инотропная поддержка при нестабильной гемодинамике, антигипертензивная терапия в случае гипертензии, которая нередко выявляется при тромбозе почечных артерий и вен или при тромботической микроангиопатии и требует агрессивной гипотензивной терапии. В случае гипотензии, связанной с развитием дисфункции миокарда, микроангиопатии мелких сосудов миокарда, инфаркта надпочечников на фоне ССВО, для инотропной поддержки показано применение глюкокортикоидов. У пациентов, находящихся на ИВЛ и получающих антикоагулянты, для профилактики осложнений со стороны ЖКТ рекомендуется назначения блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы.

**Пути профилактики КАФС.** С целью профилактики КАФС в периоперационном периоде рекомендуется:

- ◆ свести к минимуму период, в течение которого приостанавливается антикоагулянтная терапия;
- ◆ при отсутствии хирургических противопоказаний как можно раньше возобновить антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде, учитывая то, что у пациентов с АФС возможно развитие тромбозов, несмотря на применение стандартных адекватных схем антикоагулянтной терапии;
- ◆ применять антикоагулянты в дозах, выше стандартных, так как у пациентов с АФС последние могут быть недостаточно эффективными;
- ◆ обеспечить эластическую компрессию для предупреждения явлений стаза в дистальных участках сосудистого русла.

В период отмены непрямых антикоагулянтов необходимо парентеральное введение антикоагулянтов, предпочтительно НМГ, в адекватных дозах. Кроме того, необходимо внимательно относиться к лечению любого инфекционного заболевания, применяя адекватную антибиотикотерапию. Следует также помнить,

что при АФС категорически противопоказано применение оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии.

Безусловно, в акушерской практике сохранение беременности при наличии в анамнезе КАФС с развитием полиорганной недостаточности представляет большой риск.

Однако на основании нашего опыта мы можем утверждать, что патогенетическая терапия с применением НМГ позволяет избежать осложнений беременности у пациентов с крайне тяжело протекающим АФС.

На сегодняшний день важной остается проблема диагностики КАФС, которая немыслима без определения АФА. Исходя из классификационных критериев КАФС, вероятная форма КАФС присутствует при преэклампсии, гнойно-септических заболеваниях, хориоамнионите, септическом шоке и критических состояниях в акушерской практике. Поэтому выявление АФА должно быть обязательным у всех беременных с гестозами, привычным невынашиванием, начальными проявлениями гнойно-септических заболеваний.

Проблема диагностики заключается в том, что вышеназванные состояния возникают внезапно и для правильной диагностики и понимания патогенеза нет времени для проведения серологических методов исследования. Поэтому было бы крайне желательным определение АФА во всех группах риска заранее. Это имеет огромное клиническое значение, так как преэклампсия, септический шок, тромбозы и другие критические состояния с циркуляцией АФА — это практически различные, с точки зрения патогенеза, прогноза и исхода, состояния, сопровождающиеся микроциркуляторными повреждениями жизненно важных органов, в основе которых лежит микротромбоз. Кроме того, наличие АФА определяет резистентность к терапии и большой риск рецидива. Такие же изменения происходят и в плаценте. Поэтому клиническая картина и морфология безапелляционно указывают на присутствие в данных случаях КАФС.

Имеет ли все это, сказанное ранее, значение для практики? Безусловно, так как меняет терапию. Также объясняет и необходимость профилактики в группах риска, и более широкое использование плазмафереза с замещением плазмы, и высочайший риск летальных исходов при вышеназванных патологических состояниях, несмотря на «героическую», но не патогенетическую терапию.

У всех беременных с АФС и наследственной тромбофилией наиболее целесообразна ранняя патогене-

тическая противотромботическая и противовоспалительная терапия с применением НМГ как во время беременности, так и минимум в течение 6 нед. после родов. Указанный подход позволяет осуществить профилактику потерь плода и тромботических осложнений, обеспечить более адекватное развитие плаценты, провести профилактику развития ВЗРП, а также предотвратить возникновение самого грозного осложнения АФС — катастрофической формы АФС. Своевременная диагностика КАФС позволит назначить адекватную терапию с применением НМГ, свежезамороженной плазмы, плазмафереза, избежать часто необоснованных и неэффективных вмешательств (экстирпация матки и т.д.).

## Литература

Баркаган З.С., Момот А.П., Сердюк Г.В. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. — М.: Ньюдиамед, 2003. — 48 с.

Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: Рук-во для врачей. — М.: Триада-Х, 2004. — 144 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада-Х, 2007. — 456 с.

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтера, 2004. — 440 с.

Насонов Е.Л. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома // Тер. арх. — 2003. — № 5. — С. 83–87.

Хизроева Д.Х. Антифосфолипидные антитела и тромботический шторм // Матер. XIII Всерос. научн. фор. «Мать и Дитя». — 2011. — С. 213–214.

Asherson R.A. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome // Immunobiology. — 2005. — V. 210. — P. 727–733.

Asherson R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrome // J. Rheumatol. — 1992. — V. 19. — P. 508–512.

Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G. et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines // Lupus. — 2003. — V. 12. — P. 530–534.

Asherson R.A., Espinosa G., Cervera R. et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological

characteristics of 23 patients // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — V. 64. — P. 943–946.

Asherson R.A., Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome—molecular mimicry? // *J. Rheumatol.* 2000. — V. 27. — P. 12–14.

Bashiri A., Burstein E., Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review // *J. Perinat. Med.* — 2006. — V. 34 (1). — P. 5–12.

Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // *New Engl. J. Med.* — 2001. — V. 344 (10). — P. 699–709.

Brenner B., Hoffman R., Carp H. et al. LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3. — P. 227–229.

Carmona F., Lazaro I., Reverter J.C. et al. Impaired factor XIIa-dependent activation of fibrinolysis in treated antiphospholipid syndrome gestations developing late-pregnancy complications // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — V. 194. — P. 457–465.

Cervera R., Font J., Gomez-Puerta J.A. et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — V. 64. — P. 1205–1209.

de Groot P.G., Horbach D.A., Derksen R.H. Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: relation to the pathogenesis of thrombosis // *Lupus.* — 1996. — V. 5. — P. 488–493.

Erkan D., Leibowitz E., Berman J. et al. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations // *J. Rheumatol.* — 2002. — V. 29 (4). — P. 843–849.

Gharavi A.E., Pierangeli S.S., Harris E.N. New developments in viral peptides and APL induction // *J. Autoimmun.* — 2000. — V. 15. — P. 227–230.

Karmochkine M., Mazoyer E., Marcelli A. et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in disseminated intravascular coagulation // *Thromb Haemost.* — 1996. — V. 75. — P. 971.

Katzav A., Evert T., Pick C.G. et al. Induction of antiphospholipid syndrome in Factor V Leiden mice // *Immunobiology.* — 2005. — V. 209. — P. 10–11.

Kitchens C.S. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis // *Am. J. Med.* — 1998. — V. 104. — P. 381–385.

Lai S., Walker D.H., Elghetany M.T. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a rare cause of disseminated microvascular thrombotic injury — a case report with pathological and molecular correlative studies // *Pathol. Int.* — 2005. — V. 55. — P. 144–149.

Le Thi Thuong D., Tieulie N., Costedoat N. et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — V. 64. — P. 273–278.

Lu C.S., Horizon A.A., Hwang K.K. et al. Identification of polyclonal and monoclonal antibodies against tissue plasminogen activator in the antiphospholipid syndrome // *Arthritis Rheum.* — 2005. — V. 52. — P. 4018–4027.

Makatsariya A., Asherson R.A., Bitsadze V. et al. Catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and genetic thrombophilic disorders in obstetrics // *Autoimmunity Reviews.* — 2006. — V. 6. — P. 89–93.

Makatsariya A., Bitsadze V., Baimuradova S. et al. Fetal thrombophilia and obstetrics complications. Pathophysiology of haemostasis and thrombosis. Proceeding and abstracts from the 19<sup>th</sup> International Congress on Thrombosis. — Tel-Aviv, Israel, 2006.

McCann S., Foa R., Smith O. et al. Haematology. Clinical cases uncovered. — New York: Wiley-Blackwell, A John Wiley & Sons, 2009. — 190 p.

Meves S.H., Overbeck U., Endres H.G. et al. Dose-dependent effect of early antiplatelet therapy in acute ischaemic stroke // *Thrombosis and Haemostasis.* — 2012. — V. 107. — P. 69–80.

Nelson Scott M., Greer Ian A. The potential role of heparin in assisted conception // *Human Reproduction Update.* — 2008. — V. 14 (6). — P. 623–645.

Paidas M.J., Hossain N., Shamsi T.S. et al. Hemostasis and Thrombosis in obstetrics and gynecology. — New York: Wiley-Blackwell, 2011. — 223 p.

Raschi E., Testoni C., Bosisio D. et al. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies // *Blood.* — 2003. — V. 101. — P. 3495–3500.

Shoenfeld Y. The infectious etiology of APS: Novel cross reactive epitopes on yeasts, bacteria and viruses: 2<sup>nd</sup> Tutzing Antiphospholipid Conference // *Immunobiology.* — 2005. — V. 209 (1).

ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis // *Crit. Care Med.* — 2000. — V. 28. — P. 9–11.

*The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (Asherson's Syndrome).* Monograph. Collected papers; 1992–2005. — Printed by Creda Communications. — 112 p.



Vora S.K., Asherson R.A., Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome // J. Intensive Care Med. — 2006. — V. 21. — P. 144–159.

Wiedermann F.J., Mayr A., Schobersberger W. et al. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome // J. Intern. Med. — 2000. — V. 247. — P. 723–730.

Yasuda S., Atsumi T., Matsuura E. et al. Significance of valine/leucine 247 polymorphism of beta-2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti-beta-2-glycoprotein I autoantibodies to the valine 247 beta-2-glycoprotein I variant // Arthritis Rheum. — 2005. — V. 52 (1). — P. 212–218.

akusher-lib.ru

## 7.1. Введение

В 80–90-е годы XX в. произошло открытие целого ряда новых дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозу, как приобретенных, так и генетически обусловленных. Естественно, это поставило перед клинической медициной проблемы, связанные с клинико-лабораторной диагностикой, дифференцированной профилактикой и терапией тромбофилических состояний.

Необходимо подчеркнуть, что полноценная диагностика тромбофилии и причин ее возникновения немислима без критической оценки клинической ситуации в целом, знаний патогенеза различных форм тромбофилии и адекватного выбора лабораторных методов диагностики. Не следует забывать, что целый ряд тромбофилических состояний как в акушерстве, так и в общеклинической практике является преимущественно следствием комбинации нескольких этиологических факторов: приобретенных, наследственно обусловленных и ятрогенных.

Анализ на генетические формы тромбофилии следует прежде всего проводить у пациентов со следующими клиническими ситуациями.

- ◆ Акушерские осложнения:
  - тромбоемболии;
  - тяжелые формы гестоза;
  - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
  - внутриутробная задержка роста плода;
  - синдром потери плода.
- ◆ Идиопатический тромбоз.
- ◆ Кожные некрозы на фоне приема непрямых антикоагулянтов.
- ◆ Отягощенный наследственный анамнез в отношении тромбоемболических осложнений.
- ◆ Отягощенный семейный акушерский анамнез.
- ◆ Рецидивирующие тромбозы, особенно у лиц моложе 50 лет.

- ◆ Тромбоз на фоне приема оральных контрацептивов или ЗГТ.
- ◆ Тромбозы в молодом возрасте (до 50 лет).
- ◆ Тромбозы необычных локализаций (синдром Бадда—Киари, мезентериальный тромбоз, тромбоз церебральных вен).

Диагностика тромбофилических состояний в остром периоде тромбоза затруднена. В таких ситуациях имеет смысл применять ПЦР-диагностику, а остальные методы исследования (определение функции протеина С, дефицита протеина S, антитромбина III, повышение содержания факторов коагуляции VII, VIII) провести через несколько недель. Это связано с тем, что активация коагуляционного каскада, фибринолиза, процессов воспаления, потребление антикоагулянтных факторов в условиях тромбоза может привести к искажению результатов диагностических тестов. Согласно последним диагностическим критериям АФС, антифосфолипидные антитела необходимо определять в остром периоде заболевания и через 12 нед. проводить повторные исследования [Miyakis et al., 2006]. По сравнению с предыдущими критериями АФС, разработанными в Саппоро, интервал между исследованиями был увеличен с 6 до 12 нед. С одной стороны, в условиях острого тромбоза и воспаления возможно транзиторное появление АФА, а с другой — при этом возможно получение ложноотрицательных результатов вследствие массивного потребления иммунных комплексов при тромбообразовании.

Важно отметить, что выявление приобретенных и генетических форм тромбофилии не влияет на тактику терапии в остром периоде тромбоза, однако имеет огромное значение для определения тактики дальнейшего ведения больного.

Исследования на генетические формы тромбофилии позволяют определить следующее.

- ◆ Длительность и интенсивность вторичной профилактики ВТЭ.

- ♦ Наиболее эффективный и безопасный антикоагулянт для длительной вторичной профилактики ВТЭ.
- ♦ Тактику ведения последующих беременностей, направленную на профилактику акушерских осложнений и ВТЭ.
- ♦ Тактику при ситуациях, связанных с высоким риском тромбозов (оперативное вмешательство, прием ОК, ЗГТ).
- ♦ Провести скрининг тромбофилий у ближайших родственников пациентов (что особенно важно у женщин детородного возраста).

Прогресс в области развития и внедрения новых лабораторных методик в последнее десятилетие позволил уточнить некоторые вопросы патогенеза тромбофилии, а в ряде случаев — открыть ее новые формы. Совершенствование методологии и лучшее понимание патофизиологии тромбофилии и тромбозов привело к значительному «сдвигу» — от использования глобальных коагуляционных тестов к использованию синтетических субстратов, измерению отдельных проэнзимов, энзимов и энзимных комплексов, а также широкому внедрению методов с использованием моноклональных антител и генетического анамнеза (ПЦР-диагностика).

## 7.2. Молекулярные маркеры в диагностике тромбофилических состояний и ДВС-синдрома

Среди тестов, используемых в диагностике тромбофилий, следует особо указать методы обнаружения повышенного тромбинообразования и фибринообразования, позволяющие оценить преобладание начальных и конечных этапов активации системы гемостаза. К основным молекулярным маркерам тромбофилии в настоящее время относят неактивный энзимный комплекс ТАТ, F1+2, D-димер, FPA, реже — неактивный энзимный комплекс плазмин—антиплазмин (РАР), по которому можно судить об активности системы фибринолиза (табл. 7.1).

Неактивные F1+2 образуются в результате превращения протромбина в тромбин. Образующийся тромбин в дальнейшем может либо далее расщеплять фибриноген с образованием FPA, либо связываться со своим основным антагонистом — АТ III, образуя стабильный неактивный ТАТ.

И ТАТ, и F1+2 довольно просто определяются методом ELISA и являются маркерами избыточного образования фактора Ха и тромбина. При этом если

F1+2 свидетельствует об образовании фактора Ха и протромбина, то ТАТ и FPA являются маркерами образования тромбина (рис. 7.1).

Обнаружение высокого содержания ТАТ в крови кроме раннего признака тромбинемии можно рассматривать и как признак потребления активного АТ III.

Образующийся в избыточных количествах тромбин и другие активные факторы необратимо связываются с АТ III, снижая уровень функционально активного тромбина. Однако количественное определение уровня АТ III не отражает его функциональной активности, что ограничивает использование этого метода для диагностики ДВС-синдрома. Что же касается использования определения уровня АТ III у беременных, то здесь следует иметь в виду, что даже в условиях физиологического течения беременности, согласно нашим данным, отсутствует корреляция между активностью и концентрацией АТ III.

Уровень фибринопептида А обычно повышен у больных с тромбофилией и свидетельствует об активации системы гемостаза подобно тому, как специфичные маркеры  $\beta$ -тромбоглобулин и PF4 — об активации тромбоцитов.

Присутствие FPA — признак избыточной, не нейтрализованной естественными антикоагулянтами, активности тромбина, направленной на расщепление фибриногена. Кроме того, FPA может выступать и в роли маркера эффективности проводимой противотромботической терапии. Уровень FPA может быть повышен также при других микро- и макротромбозах, ТЭЛА. Подобно ТАТ и F1+2, FPA также исследуется методом ELISA.

Таким образом, суммируя информативность различных молекулярных маркеров активации системы гемостаза, следует учитывать следующее: повышение уровней F1+2 и FPA прямо свидетельствует о повышении прокоагулянтной активности; снижение уровня АТ III косвенно свидетельствует о прокоагулянтной активности и потреблении ингибиторов; повышение уровня ТАТ прямо свидетельствует о повышении прокоагулянтной активности и потреблении ингибиторов.

Обсуждая диагностическую ценность перечисленных выше лабораторных тестов, следует отметить, что широкое применение определения FPA ограничено в связи с его чрезвычайной чувствительностью к артефактам *in vitro* при «неправильном» заборе образца крови. Кроме того, FPA имеет очень короткий период полужизни (от 3 до 5 мин), что требует проведения исследований тотчас после забора крови. Более длительный период полужизни F1+2 (90 мин) делает этот

Таблица 7.1

## Некоторые лабораторные тесты диагностики тромбофилического состояния и ДВС-синдрома

Тест	Характеристика теста	Диагностическое значение
1. Комплекс тромбин—анти тромбин III (ТАТ)	Пропорционально количеству тромбина, образующегося <i>in vivo</i> с началом внутрисосудистого свертывания крови	Маркер образования тромбина. Прямая диагностика ДВС-синдрома, диагностика тромбофилических состояний
2. Фрагменты 1+2 протромбина	Образуется при протеолитическом расщеплении протромбина активированным фактором Ха	Маркер образования фактора Ха и протромбина, косвенный маркер тромбообразования, позволяющий судить о нарастании ДВС-синдрома
3. Фибрино-пептид А (FPA)	Образуется при протеолитическом расщеплении фибриногена	Маркер тромбообразования, активности тромбина, не нейтрализованной естественными антикоагулянтами
4. Плазмин—антиплазмин	Индикатор образования <i>in vivo</i>	Свидетельствует об активации фибринолиза, потреблении ингибиторов фибринолиза, маркер нарастания ДВС-синдрома
5. Бета-тромбоглобулин и PF4	Специфические маркеры дегрануляции тромбоцитов	Повышенное содержание свидетельствует о значительной активации тромбоцитарного звена системы гемостаза и является маркером тромбофилии
6. Анти тромбин III	Универсальный ингибитор тромбина, факторов Ха, IXa, XIa, XIIa, VIIa. Основной кофактор гепарина	Уменьшение содержания до 70% и ниже может быть связано с интенсивным потреблением или повышенной метаболизацией, что указывает на высокий риск тромбоза, а также может быть следствием снижения синтеза
7. Протеин С	Активируется тромбином и фактором Ха при участии двух кофакторов (протеина S и тромбомодулина)	Дефицит протеина С обуславливает рецидивирующие венозные тромбоэмболии, некроз кожи при применении больших доз не прямых антикоагулянтов, злокачественную пурпуру новорожденных
8. Фактор фон Виллебранда	Гликопротеин, вырабатываемый в основном эндотелиальными клетками	Чрезмерно высокий уровень vWF в плазме приводит к патологической активации тромбоцитов и развитию тромбофилии. Это маркер повреждения эндотелия, циркуляции иммунных комплексов и наличия атерогенных липидов
9. Продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ)	Образуются в результате гипертромбинемии и репаративного фибринолиза	Маркер текущего ДВС-синдрома
10. Тканевый активатор плазминогена (t-PA)	Сериновая протеиназа, высвобождаемая из клеток, является основным активатором внешнего пути фибринолиза	Маркер повышенной склонности к тромбоэмболическим осложнениям и рецидивирующих тромбозов
11. Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1)	Синтезируется в эндотелиальных клетках, препятствует активированию плазминогена в плазмин	—
12. Агрегация тромбоцитов при стимуляции:	Способность тромбоцитов воспроизводить фундаментальную реакцию с использованием основных биологических стимуляторов	—
АДФ $1 \times 10^{-3}$ моль/л	—	Позволяет оценить интенсивность агрегации, ее увеличение указывает на повышенную способность тромбоцитов к образованию внутрисосудистых агрегатов
АДФ $1 \times 10^{-5}$ моль/л	—	Позволяет судить о реакции высвобождения, секреторной функции тромбоцитов и способности к дезагрегации
АДФ $1 \times 10^{-7}$ моль/л	—	Позволяет оценить дезагрегационную активность тромбоцитов
адреналином	—	Позволяет оценить секреторную функцию тромбоцитов, реакцию высвобождения

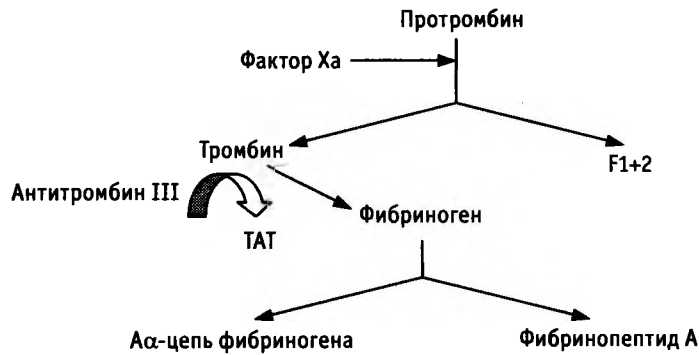


Рис. 7.1. Образование F1+2, фибринопептида А, фрагментов ТАТ

тест более предпочтительным, чем FPA. Кроме того, и F1+2, и ТАТ менее чувствительны к *in vitro* артефактам, чем FPA.

Исследования фибринолитической системы могут дать существенную информацию при диагностике тромбофилического состояния и ДВС-синдрома. Уровень пламиногена при ДВС-синдроме снижен, а циркулирующего пламина — повышен, что отражает активность вторичного фибринолитического ответа. Интенсивность этого ответа имеет важное клиническое значение для прогнозирования потенциального микрососудистого тромбоза и необратимого повреждения функций жизненно важных органов в развитии полиорганной недостаточности. Именно поэтому, если фибринолиз угнетен, прогноз плохой, и смертность в результате полиорганной недостаточности в таких случаях высока.

Об активации системы фибринолиза на сегодняшний день можно судить по уровню пламиногена и пламина с использованием методов с синтетическими хромогенными субстратами.

Более информативными тестами для выяснения состояния фибринолитической системы являются определение комплексов пламин— $\alpha_2$ -AP и  $\alpha_2$ -m—плазмин иммуноферментным методом (ELISA). Присутствие этих комплексов является прямым индикатором образования пламина *in vivo*. Уровни этих комплексов значительно повышены при клинических проявлениях ДВС-синдрома и снижаются в периоды клинической ремиссии. В условиях ДВС-синдрома повышение уровня комплексов PAP может свидетельствовать, во-первых, об активации фибринолиза (повышение уровня пламина), и, во-вторых, о потреблении ингибиторов фибринолиза ( $\alpha_2$ -AP).

Таким образом, повышение уровня пламина и снижение пламиногена прямо свидетельствуют о повышении фибринолитической активности, сниже-

ние уровня  $\alpha_2$ -AP косвенно свидетельствует об активации фибринолиза и потреблении его ингибиторов, а повышение уровня комплексов PAP — прямое свидетельство как активации фибринолиза, так и потребления его ингибитора ( $\alpha_2$ -AP).

Важное значение имеет выявление ускоренного оборота тромбоцитов и укорочения времени их жизни в условиях ДВС-синдрома. PF4 и  $\beta$ -тромбоглобулин являются молекулярными маркерами общей реактивности тромбоцитов и реакции высвобождения; они обычно повышены у больных с ДВС-синдромом. Эти же тесты являются и хорошими маркерами эффективности проводимой терапии. PF4 и  $\beta$ -тромбоглобулин могут быть повышены при целом ряде других состояний (тромбоэмболические осложнения, инфаркт миокарда, искусственные клапаны сердца, аутоиммунные заболевания и пр.). Следует, однако, учитывать также и то, что повышение уровней PF4 и  $\beta$ -тромбоглобулина может быть косвенным свидетельством прокоагулянтной активности (но не только тромбоцитарной).

Как уже указывалось, наиболее информативными прямыми маркерами повышенного тромбинообразования, фибринообразования и тромбофилии в настоящее время являются комплексы ТАТ, F1+2 и D-димер. Поэтому определение ТАТ необходимо в следующих ситуациях:

- ◆ диагностика образования тромбина;
- ◆ диагностика ДВС-синдрома;
- ◆ диагностика претромботического состояния;
- ◆ определение степени активации системы гемостаза и риска реокклюзии во время тромболитической терапии.

Комплекс тромбин—антитромбин следует определять при:

- ◆ остром и хроническом поражении печени;
- ◆ остром панкреатите;

- ◆ злокачественных новообразованиях;
- ◆ септицемии, инфекции;
- ◆ гестозе, преэклампсии;
- ◆ тромбоэмболических осложнениях.

Концентрация ТАТ в этих случаях очень высокая.

Комплекс тромбин—антитромбин может снижаться (при его начальных высоких цифрах) в случае применения концентратов АТ III и при выздоровлении пациентов.

Комплекс тромбин—антитромбин может быть важным критерием контроля эффективности проводимой противотромботической терапии.

Повышенные значения F1+2 имеют место, когда протромбин интенсивно превращается в тромбин. Таким образом, F1+2 является маркером образования тромбина (количественным маркером), позволяющим судить о степени активации системы гемостаза.

Следовательно, повышенные концентрации F1+2 могут быть обнаружены при всех заболеваниях, где имеет место активация образования тромбина. К ним можно отнести:

- ◆ тромбоэмболии;
- ◆ инфаркт миокарда;
- ◆ осложнения беременности (в том числе преэклампсия, эклампсия);
- ◆ все состояния, протекающие с ДВС-синдромом.

У больных с врожденным дефицитом АТ III и протеина С высокие концентрации F1+2 могут быть следствием дефицита естественных ингибиторов свертывания.

Применение непрямых антикоагулянтов при лечении подобных состояний приводит к снижению уровня F1+2. Следовательно, возможно использование определения F1+2 при приеме оральных антикоагулянтов. Определение F1+2 целесообразно при лечении низкомолекулярным гепарином, так как антикоагулянтный эффект связан с ингибированием протромбинового комплекса.

Таким образом, определение F1+2 возможно для:

- 1) диагностики протромботического состояния;
- 2) диагностики ДВС-синдрома;
- 3) при терапии оральными антикоагулянтами;
- 4) косвенного суждения о гипертромбинемии.

**Значение молекулярного маркера тромбофилии D-димера в клинической практике.** Определение D-димера — одного из продуктов деградации фибрина, образующегося под действием плазмина, — в последнее время стало использоваться наиболее широко из-за относительной простоты метода и высокой чувствительности.

D-димер является плазмин-резистентным продуктом фибрина с  $M_r = 182$  кДа. Он состоит из двух D-фрагментов фибрина, соединенных двумя  $\gamma$ -цепями. Впервые он был описан в 1972 г. Gaffney и с тех пор широко используется как маркер тромбофилических состояний.

*Молекулярные механизмы образования D-димера.* Фибриноген является крупным белком плазмы крови, содержащим 3000 аминокислотных остатков с  $M_r$  около 340 кДа. Он синтезируется преимущественно в печени и содержится в плазме в наибольшем количестве по сравнению с другими белками крови. Его концентрация в норме колеблется от 2 до 4 г/л. Структура фибриногена была впервые точно определена при помощи электронной микроскопии Hall и Stayer в 1959 г. Фибриноген состоит из центрального домена, соединенного с двумя концевыми доменами при помощи двух пар полипептидных цепей, называемых  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  (рис. 7.2). Формулу интактного фибриногена можно представить следующим образом:  $(\alpha, \beta, \gamma)_2$ . Димерная структура молекулы поддерживается благодаря наличию дисульфидных связей между полипептидными цепями. Центральный домен (E) состоит из N-концевых остатков шести полипептидных цепей, а терминальные домены (D) — из карбоксильных концевых остатков полипептидных цепей. Кроме того, на карбоксильном конце  $\alpha$ -цепи имеется полярная структура, чувствительная к воздействию протеиназы.

Под действием тромбина происходит трансформация фибриногена в фибрин. Этот процесс происходит в три этапа. Сначала под действием тромбина происходит отщепление N-концевых участков полипептидных цепей фибрина с образованием фрагментов, называемых фибринопептиды А и В. При этом образуются мономеры фибрина, которые в низких концентрациях связываются с фибриногеном с образованием так называемого растворимого фибрина. Однако при достижении критических значений концентрации мономеров происходит их полимеризация с образованием нерастворимого фибрина. При полимеризации ключевую роль играют электростатические

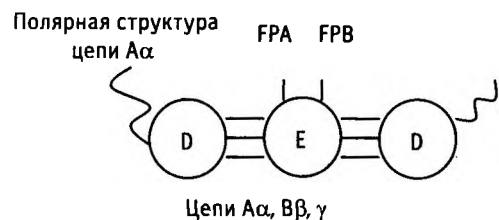


Рис. 7.2. Структура фибриногена

взаимодействия между молекулами мономеров фибрина. При отщеплении FPA в молекуле фибрин-мономера становится доступным важнейший сайт полимеризации в домене E (так называемый A-сайт), который взаимодействует с сайтами полимеризации сразу на двух D-доменах. В дальнейшем образуются дополнительные связи между D-доменами. Последним этапом является стабилизация фибрина за счет образования ковалентных связей. Тромбин-активируемый кальций-зависимый фактор XIII служит катализатором для образования ковалентных глутамил-лизиновых связей между  $\gamma$ -цепью и соседним D-доменом (см. рис. 2.6).

Важнейшей системой защиты против избыточного фибринообразования и окклюзии сосудов является фибринолитическая система, важнейшими компонентами которой являются профибринолитические факторы — плазмин и t-PA, а также антифибринолитические компоненты — PAI-1 и ингибитор плазмина. На поверхности фибрина под действием t-PA происходит образование плазмина из пламиногена. Пламиноген расщепляет аргининовые и лизиновые связи с молекулой фибрина. *In vivo* плазмин разрушает фибрин, содержащий или не содержащий перекрестные ковалентные связи. В условиях системного фибринолиза (например, при тромбозисе, ДВС-синдроме) плазмин может непосредственно взаимодействовать с нативным фибриногеном (первичный фибринолиз) и растворимым фибрином. Схематично процесс деградации фибриногена под действием плазмина можно представить следующим образом: плазмин отщепляет от фибриногена  $2/3$  цепи Aa с карбоксильного конца и маленький N-концевой участок с B $\beta$ -конца. При этом образуется фрагмент X. Фрагмент X расщепляется под действием плазмина с образованием фрагментов D и Y, причем фрагмент Y дополнительно расщепляется на фрагменты D и E (рис. 7.3).

Точно так же происходит и деградация фибрина. При этом образуются гетерогенные олигомеры, содержащие домены X, Y, D и E, содержащие ковалентные перекрестные связи между  $\gamma$ -цепями. Одним из таких продуктов является D-димер, состоящий из D-доменов, соединенных двумя  $\gamma$ -цепями (рис. 7.4).

*Клинические аспекты определения D-димера.* Повышение уровня D-димера свидетельствует об образовании тромбов, содержащих нерастворимый фибрин, об активации фибринолиза. Уровень D-димера характеризует состояние системы гемостаза в настоящий момент времени, т.е. указывает на интенсивность процессов тромбообразования и фибринолиза. В норме в крови D-димер обнаруживается в небольших

концентрациях (до 0,5 мкг/мл). У пациентов с тромбоэмболическими осложнениями и ДВС-синдромом его концентрация увеличивается до 100 раз [Serra, 2005]. Следует отметить, что D-димер не является специфичным методом для выявления тромбоэмболических осложнений. Повышенный уровень D-димера наблюдается при целом ряде состояний, включая ДВС-синдром, тромбозис, онкологические заболевания, осложнения беременности, воспалительные процессы и др. (см. ниже). Следовательно, результаты теста на D-димер требуют тщательной клинической интерпретации. При диагностике ВТЭ ключевую роль имеет получение именно отрицательных, а не положительных результатов теста на D-димер. Нормальный уровень D-димера при клиническом подозрении на венозные тромбоэмболические осложнения позволяет опровергнуть этот диагноз с высокой степенью достоверности. При этом нет необходимости подвергать пациента дорогостоящим и нередко инвазивным (ангиография) методам исследования и не требуется назначение антикоагулянтной терапии, не лишенной побочных эффектов и серьезных осложнений (кровотечения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения) [di Nisio et al., 2007] (табл. 7.2).

*Состояния, при которых повышается концентрация D-димера в крови:*

- ◆ бактериемия, сепсис;
- ◆ болезни печени;
- ◆ болезни почек;
- ◆ ВТЭ;
- ◆ гемолитические кризы при серповидно-клеточной анемии;
- ◆ ДВС-синдром;
- ◆ заболевания периферических артерий;
- ◆ злокачественные новообразования;
- ◆ ИБС, инфаркт миокарда;
- ◆ инсульт;
- ◆ на фоне тромболитической терапии;
- ◆ новорожденные;
- ◆ осложнения беременности (синдром потери плода, внутриутробная задержка роста плода, гестозы, преждевременная отслойка плаценты);
- ◆ субарахноидальное кровоизлияние;
- ◆ травма;
- ◆ тромбоэмболии у пациентов с искусственными клапанами сердца;
- ◆ физиологическая беременность (особенно на поздних сроках);
- ◆ хирургические вмешательства;
- ◆ хроническая субдуральная гематома.



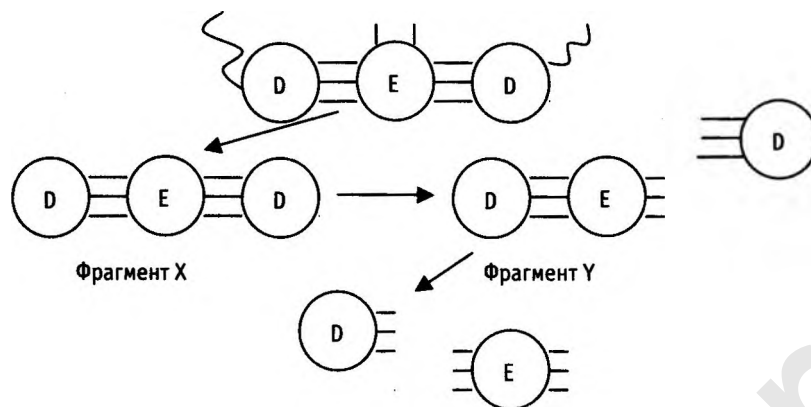


Рис. 7.3. Дегградация плазминогена

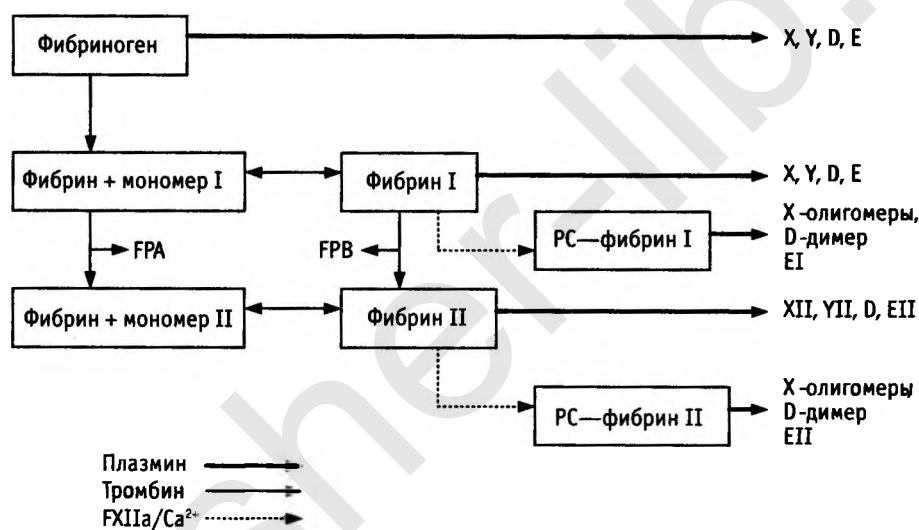


Рис. 7.4. Продукты дегградации фибриногена/фибрина

Факторы, от которых зависит уровень D-димера в крови

- ◆ **Специфичность антител, применяемых для определения концентрации D-димера.** Некоторые антитела могут перекрестно реагировать с фибриногеном и другими продуктами дегградации фибрина, что может приводить к ложноположительным результатам. Наиболее чувствительным и специфичным методом определения D-димера считается ELISA.
- ◆ **Уровень D-димера коррелирует с размером тромба.** При лизисе небольшого тромба, например в коронарной артерии, уровень D-димера может повышаться незначительно.
- ◆ **Интенсивность фибринолиза.** Уровень D-димера возрастает при проведении тромболитической терапии. На концентрацию D-димера

в плазме крови могут влиять различные дефекты компонентов фибринолитической системы (нарушение функции или дефицит компонентов системы фибринолиза).

- ◆ **Время, прошедшее с момента развития тромбоза.** Время полужизни D-димера в плазме крови составляет 4–6 ч. У пациентов с анатомически стабильным сгустком при отсутствии активного тромбообразования и активации плазмينا тест на D-димер может быть отрицательным. Такая ситуация наблюдается у пациентов, у которых тромбоз манифестировал более 10 дней назад.
- ◆ **Антикоагулянтная терапия.** Уровень D-димера снижается как при применении не-прямых антикоагулянтов (варфарина), так и при терапии прямыми антикоагулянтами

Таблица 7.2

## Клиническое значение определения D-димера

<b>Артериальные тромбозы</b>	Повышение при остром инфаркте миокарда, инсульте, заболеваниях периферических артериях Маркер внутрисердечного тромбоза или периферической эмболизации у пациентов с искусственными клапанами сердца Ранний маркер высокого риска развития ИБС Маркер тяжести течения ИБС Маркер риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий Оценка необходимости терапии варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий Контроль тромболитической терапии при инфаркте миокарда
<b>Венозные тромбозы</b>	Высокая чувствительность при диагностике ВТЭ (диагноз ВТЭ можно исключить при отрицательных результатах теста) Мониторинг тромболитической терапии Определение необходимости и длительности применения варфарина для вторичной профилактики ВТЭ Контроль эффективности антикоагулянтной терапии
<b>ДВС-синдром</b>	Диагностика острых и хронических форм ДВС-синдрома Оценка выраженности процесса и прогноза Контроль эффективности терапии
<b>Акушерские осложнения</b>	Диагностика тромбофилических состояний Ранний маркер акушерских осложнений (в том числе гестозов, HELLP-синдрома) Оценка тяжести состояния, оценка прогноза Контроль эффективности терапии
<b>Септические осложнения</b>	Оценка выраженности процесса и прогноза Контроль эффективности терапии
<b>Злокачественные новообразования</b>	Оценка выраженности ДВС-синдрома Определение необходимости в антикоагулянтной терапии Контроль эффективности антикоагулянтной терапии Возможный маркер прогрессирования и метастазирования опухоли

(нефракционированным гепарином, НМГ). Антикоагулянтная терапия препятствует внутрисосудистому тромбообразованию, что приводит к снижению концентрации D-димера на ее фоне. Снижение уровня D-димера при применении антикоагулянтной терапии свидетельствует об ее эффективности.

- ♦ **Альтернативные варианты депозиции фибрина.** Фибрин может образовываться на поверхности атеросклеротических бляшек, экстравазально; некоторые опухоли могут быть покрыты капсулой, содержащей фибрин. Таким образом, при подобных состояниях наблюдается повышение уровня D-димера.

**Методы определения D-димера.** В 1956 г. Singer и Plotz описали метод иммуноферментного анализа с использованием латексных частиц для диагностики ревматоидного артрита. Этот латексный ручной полуколичественный метод вскоре приобрел большую популярность для диагностики инфекционных заболеваний, определения концентрации протеинов крови, гормонов, содержания лекарственных препара-

тов в крови и т.д. Преимуществами данного метода являются его простота, отсутствие необходимости в сложном оборудовании, быстрота получения результатов (менее чем через 15 мин). Однако чувствительность данного метода очень не высока. Это связано с тем, что агглютинация оценивается исследователем на глаз, что делает метод очень субъективным.

В начале 1980-х годов для определения фибриногена и продуктов деградации фибрина/фибриногена широко использовался полуколичественный метод агглютинации. Связанные с латексными микрочастицами поликлональные антитела при этом взаимодействуют как с фибриногеном, так и с продуктами деградации, поэтому перед проведением теста возникала необходимость удаления фибрина из исследуемой сыворотки. Специфичность подобных тестов была невелика.

В дальнейшем были разработаны методы определения D-димера с использованием моноклональных антител. При этом появилась возможность определять только D-димер. И результаты теста не искажались фибриногеном и продуктами его деградации. Методы, основанные на иммуноферментном анализе (ELISA,

ЕИА), на сегодняшний день считаются «золотым стандартом» определения D-димера. Недостатком этого метода является то, что результаты можно получить только через несколько часов. IL-тест на D-димер объединяет преимущества латекс-теста (результаты можно получить менее чем за 8 мин) и чувствительность и специфичность метода ELISA. При данном методе используются латексные микрочастицы, связанные с моноклональными антителами к D-димеру. При добавлении сыворотки наблюдается агглютинация, степень которой пропорциональна концентрации D-димера в образце. Агглютинация оценивается количественным методом полностью автоматически. Метод основан на регистрации проходящего через образец света.

Таким образом, на сегодня наиболее чувствительными и специфичными методами для определения D-димера является ELISA, ELFA (энзим-связанный иммунофлюоресцентный анализ) и количественный метод латекс-агглютинации [di Nisio et al., 2007]. Чувствительность определения D-димера методом латекс-агглютинации, который является полуколичественным, значительно ниже. Тем не менее этот метод позволяет наряду с другими тестами судить о наличии ДВС-синдрома, активации фибринолиза.

Все перечисленные выше молекулярные маркеры, отражающие состояние прокоагулянтной системы, системы фибринолиза, а также тромбоцитарного звена, требуют наличия хорошо оснащенной лаборатории с автоматическими системами. Такие маркеры в ряде сложных случаев могут быть полезны для проведения дифференциального диагноза ДВС-синдрома (например, первичный фибринолиз, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура и др.).

### 7.3. Диагностика ДВС-синдрома (коагулопатии потребления)

Хотя диагностика ДВС-синдрома на сегодняшний день не может основываться на результатах общеоценочных тестов, тем не менее и использование изолированно тех или иных молекулярных маркеров не дает возможности однозначно поставить диагноз ДВС-синдрома. При лабораторной диагностике ДВС-синдрома необходимо использовать данные об активации прокоагулянтной системы, состоянии фибринолитической системы, потреблении естественных ингибиторов свертывания и, наконец, показатели, свидетельствующие об органной недостаточности. Основываясь на этих принципах, R. Bick в 1998 г.

предложил следующие критерии лабораторной диагностики ДВС-синдрома (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Критерии лабораторной диагностики ДВС-синдрома [Bick R., 1998]

<b>Тесты на выявление прокоагулянтной активации (группа I)</b>	Повышенные уровни: а) F1+2 б) фибринопептида А в) фибринопептида В г) комплексов ТАТ д) D-димера
<b>Тесты на выявление активации фибринолиза (группа II)</b>	Повышенные уровни: а) D-димера б) ПДФ (X- и Y-фрагменты) в) плазмина г) комплексов PAP
<b>Тесты на выявление потребления ингибиторов (группа III)</b>	Снижение уровней: а) АТ III б) $\alpha_2$ -AP в) гепарин-кофактора II г) протеинов С и S Повышение уровней: д) комплексов ТАТ е) комплексов PAP
<b>Тесты на выявление повреждения органов и полиорганной недостаточности (группа IV)</b>	Повышение уровней: а) ЛДГ б) креатинина Снижение уровней: в) pH г) PaO <sub>2</sub>
Достаточными критериями лабораторной диагностики ДВС-синдрома является наличие по меньшей мере одного аномального значения показателей тестов в группах I, II, III и по меньшей мере двух аномальных значений — в группе IV	

Наряду с перечисленными тестами обнаружения промежуточных и конечных этапов активации тромбогенеза и фибринообразования в алгоритме обследования непосредственное значение имеют методы исследования агрегационной активности тромбоцитов, активации плазменных факторов свертывания крови и звена ингибиторов свертывания и фибринолиза. Прогностическое значение указанных тестов различно для диагностики разных форм ДВС-синдрома. Нам представляется, что оценка коагуляционного звена гемостаза с помощью общеоценочных форм тромбоэластографии, суммарной активности факторов свертывания для диагностики хронических форм течения ДВС-синдрома имеет вероятностное значение; непосредственное значение эти тесты имеют для оценки коагулопатии при

подострых и острых формах ДВС-синдрома. Тем не менее состояние общесоагуляционного потенциала свертывания — необходимая характеристика сохранности компонентов свертывания крови, которую надо учитывать при назначении и контроле лечения противотромботическими препаратами у больных с хроническими формами ДВС-синдрома. Одностороннее ошибочное представление о том, что укорочение хронометрических параметров некоторых тестов плазменного компонента гемостаза, таких как АВР, АЧТВ и тромбоэластография (ТЭГ) свертывания цельной крови, может быть признаком первой фазы ДВС-синдрома, отвергается современными данными о характере циркуляторной адаптации системы гемостаза у беременных.

Прямые признаки активации плазменного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, а также количественные характеристики коагулопатии потребления оказались наиболее важными признаками подострых форм ДВС-синдрома. По времени появления и чередования отдельных фаз потребления компонентов свертывания крови их можно последовательно распределить в таком порядке:

- ◆ первыми вероятностными проявлениями коагулопатических тенденций могут быть признаки тромбоцитопатии, тромбоцитопении;
- ◆ затем могут обнаруживаться признаки нарушения суммарной активности факторов свертывания крови, также имеющие определенную

Таблица 7.4

Принципы дифференциальной диагностики форм ДВС-синдрома в акушерстве

Вероятные клинические проявления и осложнения	Клиническая форма ДВС-синдрома	Гемостазиологические признаки
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Массивное кровотечение</li> <li>◆ Преждевременная отслойка плаценты</li> <li>◆ Эмболия околоплодными водами</li> <li>◆ Септический шок</li> <li>◆ Постгеморрагический шок</li> <li>◆ Другие виды шоков</li> </ul>	Острая форма ДВС-синдрома, фаза III	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Реальная гипокоагуляция (удлинение времени свертывания крови по Ivy, Lee—White, ВР, АВР, АЧТВ, ТВ/РВ, <math>r + k^*</math> ТЭГ, ПВ, активности факторов свертывания крови, фибриногена)</li> <li>◆ Потенциальная гиперактивность гемостаза (пробы переноса на ТЭГ)</li> <li>◆ Тромбоцитопения, тромбоцитопатия потребления</li> <li>◆ Снижение активности и концентрации АТ III</li> <li>◆ РКМФ** ложноположительны</li> <li>◆ ПДФ (X- и Y-) &gt; (D, E) &gt; D-димер</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Гестоз тяжелой степени</li> <li>◆ Сепсис</li> <li>◆ Тяжелые формы эндометрита</li> <li>◆ Неразвивающаяся беременность и задержки в матке погибшего плода</li> <li>◆ Геморрагии/кровотечения при аборте, в родах и интраоперационное кровотечение</li> </ul>	Подострая форма ДВС-синдрома, фаза I	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Гиперактивность системы гемостаза (ТЭГ, коэффициент активности тромбоцитов)</li> <li>◆ Начальные признаки коагулопатии потребления (удлинение АВР, АЧТВ)</li> <li>◆ Уменьшение активности и концентрации (умеренное) АТ III</li> <li>◆ Увеличение ТАТ</li> <li>◆ Тромбоцитопатия/тромбоцитопения потребления</li> <li>◆ РКМФ положительные/ложноотрицательны</li> <li>◆ ТАТ &gt; ПДФ (X- и Y-) &gt; (D, E)</li> <li>◆ D-димер минимален</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Нарушение адаптации системы гемостаза тромбофилического характера</li> <li>◆ Гестоз</li> <li>◆ Плацентарная недостаточность</li> <li>◆ Хроническая гипоксия плода</li> <li>◆ АФС</li> <li>◆ Скрытая тромбофилия</li> <li>◆ Экстрагенитальные заболевания</li> <li>◆ Послеродовый/послеоперационный период</li> <li>◆ Гнойно-септические осложнения</li> </ul>	Хроническая форма ДВС-синдрома, фаза I	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Реальная гиперкоагуляция</li> <li>◆ Укорочение времени свертывания крови по Lee—White, АВР, АЧТВ, ТВ/РВ, <math>r + k</math> ТЭГ, ПВ</li> <li>◆ Повышение активности факторов</li> <li>◆ Повышение ТАТ, D-димера, F1+2, РКМФ</li> <li>◆ Снижение АТ III</li> </ul>

\* Параметры тромбоэластограммы:  $r$  — время реакции (от начала записи до амплитуды 1 мм);  $k$  — время образования ступки (от амплитуды 1 мм до амплитуды 20 мм).

\*\* Растворимые комплексы мономеров фибрина.

очередность: АВР, АЧТВ, снижение протромбинового индекса (ПИ);

- ♦ значительно позже может иметь место уменьшение концентрации фибриногена.

Воспроизводимости показателей тромбинового и рептилазного времени для оценки степени коагулопатических тенденций при подострых формах ДВС-синдрома отмечено не было. Вероятно, это связано с тем, что на величину тромбинового (ТВ) и рептилазного времени (РВ) оказывают влияние несколько факторов, таких как ПДФ, концентрации фибриногена. Поэтому тесты РВ и ТВ можно рассматривать как ориентировочные и требующие уточнения причин гипокоагуляции (гипофибриногенемия, высокие уровни ПДФ или гепарина в крови).

Прогнозирование возможных срывов адаптивных механизмов системы гемостаза и осложнений, связанных с развитием и прогрессированием ДВС-синдрома, в акушерстве представляет наибольший интерес для клинико-лабораторной диагностики. Доклинические нарушения адаптивных механизмов системы гемостаза во время беременности и скрытые врожденные дефекты тромбофилической направленности могут явиться преморбидным фоном развития патологической активации тромбиногенеза, что повышает значение прогнозирования и диагностики ДВС-синдрома в акушерстве. Классические острые формы ДВС-синдрома чаще всего развиваются в результате массивной активации системы гемостаза и декомпенсации защитных механизмов противосвертывающей системы при таких осложнениях, как эмболия околоплодными водами, ПОНРП, в результате септического шока или шока другой этиологии (табл. 7.4).

Хронические формы ДВС-синдрома, не имея специфической симптоматики при достаточно продолжительном прогрессировании нарушений микроциркуляции в организме беременной, могут явиться причиной селективного поражения отдельных органов и систем, что проявляется соответствующими нарушениями функции внутренних органов, центральной нервной системы, фетоплацентарного комплекса, а также признаками микро- и макротромбоза. Вероятность предположительного клинического диагноза развития ДВС-синдрома на всех этапах наблюдения за больными необходимо объективизировать с помощью специальных исследований и критического анализа нарушений циркуляторной адаптации системы гемостаза.

Полученные данные свидетельствуют, что острые и подострые формы ДВС-синдрома могут переходить

в хронические после купирования коагулопатии потребления при которых риск повторного прогрессирования ДВС-синдрома сохраняется.

Коагуляционные методы исследования при ДВС-синдроме имеют различную степень специфичности выявления коагулопатических тенденций. Традиционно коагуляционные тесты в исследовательских целях применяются для выявления причин геморрагических диатезов. В классической гемостазиологии обнаружение дефицита большинства факторов свертывания крови, фибриногена и гепаринемии проводится именно с помощью коагуляционных методов. Для диагностики глубоких нарушений свертывания крови при острых и подострых формах (фазы III и II) ДВС-синдрома коагуляционные методы также приемлемы. Эти свойства методов исследования основаны на их способности к обнаружению таких зачастую последовательных фаз развития, как снижение суммарной активности факторов свертывания крови (удлинение РВ, АВР, АЧТВ, удлинение тромбопластинового времени, снижение ПИ) и гипофибриногенемии (определение концентрации фибриногена, тромбиновое и рептилазное время и их аналоги). Достоверность отдельных тестов гемостаза зависит от состояния выраженности нарушений в плазменном звене системы гемостаза. Вероятность такого прогноза обусловлена в первую очередь тем, что указанные методы являются более специфичными для целей диагностики геморрагических диатезов, чем для выявления тромбофилических состояний. Поэтому утверждение о том, что укорочение хронометрических параметров свертывания может иметь место при ДВС-синдроме, протекающем в хронической форме (фаза I ДВС-синдрома), не может считаться полностью справедливым. Корректнее высокий коагуляционный потенциал крови рассматривать как состояние, потенциально опасное развитием тромбоэмболии или ДВС-синдрома.

Выявление коагулопатического состояния требует дифференцировать удлинение хронометрических параметров, вызванное дефицитом факторов свертывания, истраченных в процессе активации внутрисосудистого тромбообразования, от возможного эффекта гепарина и других антикоагулянтов. Для этих целей используется оценка соотношения тромбинового и рептилазного времени. Оба теста способны выявлять разной степени дефицит фибриногена и влияния ПДФ на время свертывания. Различие состоит в том, что рептилазное время не удлиняется при выраженных уровнях гепаринемии. Поэтому удлинение ТВ/РВ в качестве скрининга следует рассматривать

как вероятный признак коагулопатии потребления (по возможности исключить другие причины), а удлинение ТВ и нормальное РВ — как признак гипергепаринемии. Следует отдельно указать, что введение гепарина на фоне коагулопатии потребления, вызванной острым или подострым течением ДВС-синдрома, выявляется с большим трудом или может быть не установлено даже с помощью дополнительных методов (например, пробы переноса по Raby). При этом тесты нейтрализации гепарина протаминсульфатом малоэффективны.

Известно, что при подострых и особенно острых формах течения (фазы II и III) ДВС-синдрома имеет место различной степени выраженности потребление факторов свертывания крови вплоть до потребления фибриногена (клинико-лабораторные признаки этого процесса уже рассматривались ранее). Значение выявления прогрессирующего дефицита отдельных факторов свертывания крови для клинических задач имеет второстепенное значение по сравнению с глобальными коагуляционными тестами гемостаза. Возможным объяснением такого подхода к приемлемости исследования активности отдельных факторов свертывания крови можно считать то, что при ДВС-синдроме, как правило, развивается дефицит многих факторов свертывания. Трудоемкость мониторинга за параметрами активности отдельных факторов свертывания сводит на нет получаемую в результате исследования информацию. А использование компонентов крови и плазмы в качестве заместительной терапии, причем неоднократное, в условиях проведения реанимационных и трансфузионных мероприятий ведет к уменьшению значения оценки дефицита факторов свертывания крови как ретроспективной констатации факта очевидной коагулопатии потребления.

Иное значение определение активности факторов свертывания крови имеет при проведении реабилитационных мероприятий, особенно при подозрении на развитие ингибиторных форм коагулопатии потребления. Наиболее частыми классическими примерами развития ингибиторных форм дефицита факторов VIII и IX могут быть состояния после перенесенных массивных кровотечений и гемотрансфузий. Отличительными клинико-гемостазиологическими проявлениями ингибиторных форм коагулопатии потребления при ДВС-синдроме являются их резистентность к проводимой антипротеиназной и заместительной терапии, рецидивирующее течение с быстрой (в течение короткого промежутка времени) фазой компенсации и декомпенсации гемостатической функции крови

и относительно редуцированное тромбинообразование в организме.

В настоящее время практическое применение для диагностики ингибиторных форм коагулопатии потребления находят тесты определения соотношения активности факторов свертывания крови (чаще FVIII и FIX) одновременно в пробах плазмы крови больного и смеси плазм здорового донора и больного. Зачастую выявление ингибиторных форм коагулопатии потребления при ДВС-синдроме по самостоятельному значению преобладает над другими методами исследования коагуляционного гемостаза в условиях острого и подострого течения ДВС-синдрома.

Следует отдельно рассмотреть значение наиболее простых тестов системы гемостаза, таких как время свертывания крови по Lee—White, время кровотечения и т.д., относительная доступность, простота и дешевизна которых делает их привлекательными для широкого применения в практическом акушерстве. Соблюдение определенных ограничений по применению и трактовке результатов указанных тестов позволяет объективизировать диагностику в условиях ДВС-синдрома. Главное, что необходимо учитывать при оценке получаемых результатов, это то, что данные методы не позволяют дифференцировать причины гипокоагуляции. Достоверные признаки нарушения гемокоагуляции, получаемые с помощью указанных тестов, зачастую выглядят как «констатация очевидного». На самом деле наблюдаемые при острых формах ДВС-синдрома клинические проявления геморрагического синдрома по времени развиваются одновременно или раньше, чем можно получить необходимую информацию с помощью указанных методов. Более справедливым отношением к вопросам приемлемости простых методов исследования, вероятно, следует считать необходимость трактовки значимых нарушений с обязательным привлечением дополнительных простых оценочных критериев (гепаринемии, концентрации фибриногена, количества тромбоцитов и др.). Вопреки этому нормальные значения времени свертывания, времени кровотечения, количества тромбоцитов и содержания фибриногена при подозрении на наличие острых форм ДВС-синдрома позволяют искать причины кровотечения в другом.

Тем не менее рутинные методы можно использовать при недостаточной оснащенности диагностических служб экспресс-лабораторий акушерских стационаров или операционных, что не редкость в практических учреждениях. Одной из практически



значимых проблем могут быть многие вопросы, связанные с дифференциальной диагностикой причин массивных кровотечений у больных с врожденными формами геморрагических диатезов. Лежащие в основе склонности этих больных к кровотечениям дефекты системы гемостаза врожденного характера не исключают развития и прогрессирования ДВС-синдрома при основных формах акушерских осложнений, таких как гестоз тяжелой формы, преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами и т.д. Дефект гемостаза геморрагической направленности может дезориентировать врачей в оценке причин декомпенсации гемостатических свойств крови. При ДВС-синдроме на смену дифференцированному, как правило, одному, нарушению приходят множественные нарушения, развивающиеся вследствие коагулопатии потребления. Стандартная, ранее эффективная, заместительная терапия препаратами плазмы становится бесполезной и в итоге приводит к еще большей декомпенсации гемостатических свойств крови из-за продолжающегося прогрессирования коагулопатии потребления и кровопотери.

Все сказанное ранее и определяет высокую значимость своевременной диагностики ДВС-синдрома у беременных, рожениц и родильниц, страдающих геморрагическими заболеваниями. Следует оговориться, что, как правило, главные характеристики основного врожденного геморрагического заболевания хорошо известны. К моменту родоразрешения даже простые обследования (общеоценочные тесты) позволяют с достаточной степенью достоверности судить об адекватности процессов гестационной адаптации системы гемостаза и, если она недостаточная, — ставить вопрос о заместительной терапии. Таковыми чаще всего могут быть те мероприятия, которые обычно следует проводить накануне родов у этого контингента больных. Как правило, обследования на предмет раннего обнаружения начальных этапов ДВС-синдрома не проводятся, за исключением беременных и рожениц с гестозом. Необходимость дифференцировать врожденный дефект системы гемостаза и приобретенные множественные нарушения в отдельных звеньях гемостаза при ДВС-синдроме возникает чаще всего уже при начавшемся кровотечении. При этом коагулопатические тенденции не позволяют применять такие тесты обнаружения мономеров фибрина и ПДФ, как этаноловый, протаминсульфатный и фенонтролиновый, из-за низкого содержания фибриногена (т.е. из-за вероятности ложноотрицательных результатов тестов). Более информативными могут явиться тесты

определения ПДФ (тест склеивания стафилококков) и мономеров фибрина, основанных на иммунологических реакциях. Кроме этого, проведение пробы переноса по Raby позволяет с высокой степенью точности определить причину гипокоагуляции (рис. 7.5).

Более эффективными мероприятиями прогнозирования ДВС-синдрома накануне родов следует считать определение наиболее ранних маркеров тромбинемии — F1+2 и неактивного ТАТ, а также D-димер, ПДФ. Ограничения, связанные с применением противотромботических препаратов у больных с геморрагическими заболеваниями врожденного генеза, и реальный риск ятрогенных осложнений еще в большей степени увеличивают значимость мониторинга за системой гемостаза накануне родов или операции кесарева сечения. Из препаратов, способных оказывать антипротеиназное действие в отношении активированных при прогрессировании ДВС-синдрома факторов свертывания крови и тромбина, в арсенале для этих больных остаются ингибиторы протеиназ (контрикал, гордокс, трасилол, антагазан и др.), а также гемостатические препараты (трансамча и дицинон). Поэтому мониторинг за параметрами гемостаза и маркерами ДВС-синдрома может объективизировать выбор наиболее эффективного периода их профилактического и лечебного применения.

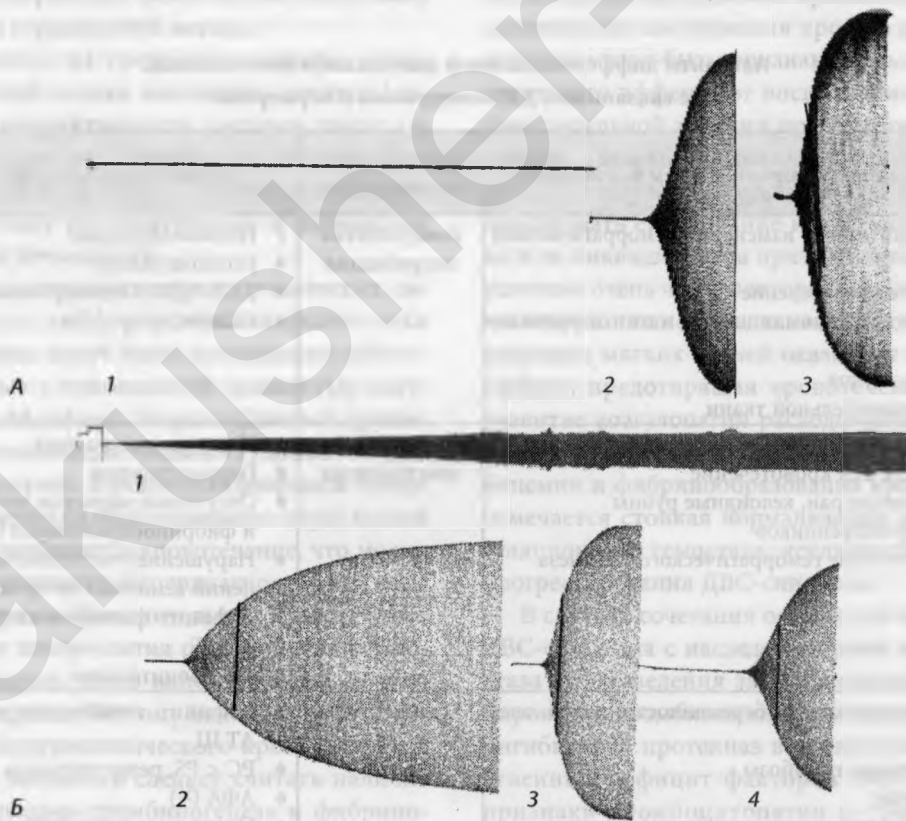
Ведение послеродового и послеоперационного периода у больных с врожденными формами геморрагических диатезов, перенесших массивное акушерское кровотечение, представляет определенные трудности. Это связано с тем, что даже после успешного купирования тромбинемии и коагулопатии потребления при острых и подострых формах ДВС-синдрома в послеродовом периоде может проявиться основной врожденный дефект системы гемостаза. Вероятность рецидива кровотечения и повторных хирургических вмешательств при этом велика из-за того, что вопрос о профилактическом применении гемостатической терапии и средств заместительной коррекции врожденного дефекта гемостаза в этот период своевременно не был поставлен. В этих случаях у больных с геморрагическими диатезами врожденного характера наряду с мониторингом за общеоценочными параметрами свертывания крови важное место приобретает мониторинг за лабораторными изменениями с помощью специальных тестов гемостаза (факторы свертывания крови, vWF, функциональная активность тромбоцитов и т.д.). Для поддержания эффективной гемостатической функции крови в послеродовом и послеоперационном периодах необходимо



периодически восполнять недостающие компоненты системы гемостаза, утилизация которых у родильниц, перенесших ДВС-синдром, может быть повышенной. Это и определяет важность выполнения специальных исследований в период завершения репаративных процессов в области плацентарной площадки и послеоперационных швов.

При этом не следует пренебрегать исследованием маркеров ДВС-синдрома, так как при развитии послеродовых гнойно-септических заболеваний возможно повторное прогрессирование ДВС-синдрома, требующее применения, кроме препаратов свежемороженой плазмы и гемостатиков, дополнительных больших доз ингибиторов протеиназ. Значение перечисленных методов контроля за маркерами тромбообразования, фибринообразования и оценки степени выраженности коагулопатических нарушений еще усиливается в связи с тем, что до момента развития кровотечения многие из них не имеют специфической симптоматики.

Особое место в диагностике нарушений свертывания крови, связанных с ДВС-синдромом, занимают вопросы дифференциальной диагностики врожденных, наследственно обусловленных дефектов гемостаза, имитирующих срыв компенсации гемостатической функции крови в родах, во время операции кесарева сечения и в послеродовом периоде, а также особых состояний расщепления компонентов свертывания крови в результате разрывов мягких тканей родовых путей и ранения сосудов, в результате чего декомпенсация гемостаза развивается из-за кровопотери и не связана с внутрисосудистым свертыванием. По объективным причинам диагностика этих состояний существенно затруднена. Проводимая гемотрансфузия, инфузионная терапия и применение гемостатических препаратов могут значительно изменить показатели свертывания крови и затруднить диагностику причин нарушения гемостаза. Например, при синдроме Виллебранда и развитии ДВС-синдрома в результате тяжелой формы гестоза, преждевременной отслойки



**Рис. 7.5.** Проба переноса по Raby:

А: 1 — реальная гипокоагуляция у больной с острой формой ДВС-синдрома; 2 — ТЭГ донора; 3 — ТЭГ смеси плазмы донора и больной ( $r + k$ )/донора  $> (r + k)$  смеси; Б: 1 — реальная гипокоагуляция исследуемой плазмы; 2 — донор; 3 — потенциальная гиперкоагуляция ( $r + k$ )/смеси/( $2 + k$ )/донора  $< 2$ ; 4 — гепаринемия ( $2 + k$ )/смеси/( $r + k$ )  $> 1,5$

нормально расположенной плаценты или анафилактического шока клинически эффективная заместительная терапия и применение ингибиторов протезиназ может только временно нормализовать дефект гемостаза и стабилизировать его лабораторные показатели. Недооценка риска ДВС-синдрома у беременных с наследственными дефектами системы гемостаза может приводить к чередованию проявлений коагулопатии потребления и геморрагических проявлений основного врожденного дефекта гемостаза в качестве двух главных причин рецидива кровотечения.

Большинство проблем диагностики при подострых формах ДВС-синдрома возникает из-за того, что за короткий период времени происходит последовательная смена фаз патологической активации гемостаза и срыв компенсаторных адаптивных изменений с развитием начальных признаков коагулопатии потребления — переход I компенсированной фазы во II декомпенсированную фазу активации гемостаза. В практическом акушерстве вариабельность получа-

емой информации может быть связана с развитием кровотечения, усугубляющего проявления коагулопатических тенденций из-за потери компонентов свертывания, применением лекарственных средств для купирования тромбинемии и заместительной коррекции коагулопатии и крововосполнения. В этих условиях адекватность использованных методов исследования определялась возможностью оценивать прямые признаки тромбинемии и фибринообразования, степень реальной и скрытой активации системы гемостаза, масштабы коагулопатии и тромбоцитопатии потребления, сочетаться с проявлениями геморрагического синдрома и требует дифференциальной диагностики с наследственными формами коагулопатии и ятрогенными нарушениями (табл. 7.5).

В разработанном нами алгоритме обследования на первом этапе за основу характеристики разных форм течения ДВС-синдрома принимали исключительно лабораторные признаки реальной фазы I и скрытой гиперактивности отдельных звеньев системы гемостаза,

Таблица 7.5

Алгоритм дифференциальной диагностики коагулопатий, не связанных с ДВС-синдромом в акушерстве

Вероятные клинические проявления и осложнения	Коагулопатия/ тромбофилия	Гемостазиологические признаки
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Нарушение адаптивных изменений геморрагического характера</li> <li>◆ Гипотоническое кровотечение</li> <li>◆ Кровотечение при травмах шейки матки и родовых путей</li> <li>◆ Повреждение сосудов</li> <li>◆ Патология соединительной ткани</li> </ul>	Коагулопатия потребления	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Нормокоагуляция</li> <li>◆ Гипокоагуляция</li> <li>◆ ТАТ, ПДФ, D-димер минимален</li> <li>◆ РКМФ (-)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Мено- и метроррагии</li> <li>◆ Кровоточивость или кровотечение</li> <li>◆ Плохое заживление ран, келоидные рубцы</li> <li>◆ Геморрагии у родственников</li> <li>◆ Возможно отсутствие геморрагического анамнеза</li> </ul>	Наследственная коагулопатия	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Изонормокоагуляция</li> <li>◆ Гипокоагуляция</li> <li>◆ Отсутствие маркеров тромбинемии (ТАТ) и фибринообразования (ПДФ)</li> <li>◆ Нарушение/отсутствие адаптивных изменений гемостаза во время беременности</li> <li>◆ Дефицит факторов свертывания крови и vWF</li> <li>◆ Тромбоцитопатия</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Тромбозы как осложнение беременности, родов, операций</li> <li>◆ Самопроизвольные тромбозы</li> <li>◆ Инфаркт/инсульт</li> <li>◆ Тромботические поражения внутренних органов</li> <li>◆ Сердечно-сосудистые заболевания</li> <li>◆ Гиперлиппротеинемия, липопротеин а</li> <li>◆ Отсутствие симптомов</li> </ul>	Тромбофилия	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Дефицит активности и концентрации АТ III</li> <li>◆ PC &lt; PS, резистентность к APC</li> <li>◆ АФА (+)</li> <li>◆ Нарушение фибринолиза</li> <li>◆ Патология сосудов и эндотелия сосудов (манжеточные пробы)</li> <li>◆ ТАТ &gt; ПДФ (D, E) = D-димер</li> <li>◆ Дисфибриногенемия</li> </ul>

прямые признаки тромбинемии и фибринообразования — ТАТ и ПДФ, причем важное значение имела оценка ранних высокомолекулярных X-, Y-фрагментов ПДФ для характеристики остроты процесса активации системы гемостаза, так как для хронических форм ДВС-синдрома характерно преобладание низкомолекулярных фрагментов ПДФ (D, E), а также D-димер. Степень декомпенсации гемостатической функции крови необходимо оценивать для характеристики масштабов коагулопатии потребления — фазы II–III ДВС-синдрома. При этом использовались общепринятые тесты оценки суммарной активности факторов свертывания крови — АВР, АЧТВ, ПИ, тесты оценки функциональной активности тромбоцитов на агрегометре. В случае выраженных коагулопатических нарушений использовались тесты двойной тромбоэластографии плазмы, содержащей тромбоциты, и бестромбоцитарной плазмы, позволяющие оценить коагулянтную активность тромбоцитов при тромбоцитопении потребления, когда обычные методы исследования агрегации тромбоцитов невозможно применять из-за ограничений метода.

Пробы переноса на тромбоэластографе, кроме дифференциальной оценки масштабов скрытой (потенциальной) гиперактивности системы гемостаза при острых формах ДВС-синдрома, позволяют с высокой степенью достоверности обнаружить гепаринемию как причину гипокоагуляции и возможных геморрагических проявлений.

Более редкими причинами геморрагических диатезов, требующих дифференциальной диагностики с ДВС-синдромом, могут быть врожденные заболевания, связанные с повышенной ломкостью сосудов — синдром Марфана, Элерса—Данло и другие, при которых кровотечение вызвано травмой сосудов тканей родовых путей. В результате разрывов шейки матки, своевременно не лигированного сосуда тканей родовых путей развивается кровотечение, что может повлечь необоснованную гипердиагностику острых форм ДВС-синдрома. При длительном кровотечении может развиваться коагулопатия расщепления компонентов свертывания, очень напоминающая острую форму ДВС-синдрома. Поэтому наиболее важной характеристикой коагулопатического кровотечения и коагулопатии в частности следует считать наличие признаков активации тромбогенеза и фибринообразования, их отсутствие свидетельствует о коагулопатии другого генеза.

В специальной литературе, посвященной различным аспектам патогенеза ДВС-синдрома, имеется

большой выбор рекомендаций по диагностике активации системы гемостаза, имеющих неодинаковую специфичность в определении формы ДВС-синдрома, среди которых указываются такие признаки, как РКМФ, мономеры фибрина, высокомолекулярные X-, Y-фрагменты ПДФ.

Врожденные дефекты гемостаза и тромбоцитов обычно имеют соответствующий геморрагический анамнез, критическим анализом которого не следует пренебрегать в сложных ситуациях, имеющих геморрагические проявления, подобные коагулопатии потребления.

Развитие коагулопатии расщепления в результате кровопотери может существенно отличаться от коагулопатии потребления тем, что при продолжающемся кровотечении и неэффективности хирургического гемостаза в крови практически не обнаруживается ПДФ или могут быть обнаружены низкомолекулярные D- и E-фрагменты ПДФ в умеренном количестве, не характерном для острых и подострых форм ДВС-синдрома. Следующими важными признаками расщепления компонентов свертывания крови в динамике обследования могут быть признаки временного стабилизирующего эффекта от восполнения кровопотери и заместительной терапии препаратами свежезамороженной плазмы. Продолжающееся кровотечение, не являясь коагулопатическим, может повторно декомпенсировать свертывание крови, пока не установлена и не ликвидирована причина кровопотери. В этих условиях очень часто повторный осмотр шейки матки и лигирование поврежденного сосуда или ушивание разрывов мягких тканей оказывает положительный эффект, предотвращая кровотечение и повторное развитие коагулопатии расщепления. После восстановления хирургического гемостаза признаки тромбинемии и фибринообразования крови отсутствуют, отмечается стойкая нормализация показателей коагуляционного гемостаза, исключая вероятность прогрессирования ДВС-синдрома.

В случаях сочетания острых или подострых форм ДВС-синдрома с наследственными дефектами гемостаза до проведения заместительной терапии и купирования тромбинемии с помощью поливалентных ингибиторов протеиназ в крови отмечается множественный дефицит факторов свертывания крови, признаки тромбоцитопатии и тромбоцитопении, высокое содержание ранних высокомолекулярных ПДФ. После купирования коагулопатии потребления может иметь место более быстрое выведение экзогенного фактора, имевшегося ранее в дефиците, что обу-

словлено нестабильностью гемостатической функции крови после геморрагического шока. Поэтому период эффективного восполнения дефекта гемостаза следует соотносить со временем периода полувыведения дефицитного фактора из крови для предупреждения рецидива кровотечения.

Недостаточное купирование врожденного и приобретенного дефекта гемостаза, по мнению многих исследователей данной проблемы, может стать причиной геморрагических осложнений, если своевременно не оценить характер и степень коагулопатии. Известно, что беременность по мере прогрессирования приводит к компенсации имевшегося ранее врожденного дефекта гемостаза за счет адаптивных изменений, направленных на увеличение потенциала свертывания крови. В послеродовом периоде эти изменения могут подвергаться обратному развитию, что нередко приводит к неадекватной реакции даже на небольшую по объему кровопотерю, или геморрагии могут развиваться в связи с неполноценностью репаративных процессов в области раны и плацентарной площадки.

Перечисленные факторы могут быть причиной, затрудняющей дифференциальную диагностику ДВС-синдрома в послеродовом периоде, что необходимо учитывать для полноценной диагностики в практике акушерского стационара.

Одним из нередких осложнений недостаточной диагностики нарушений свертывания при ДВС-синдроме и связанной с этим неэффективной тактикой гемотрансфузии и заместительной терапии дефекта системы гемостаза могут явиться посттрансфузионные осложнения с нарушением микроциркуляции жизненно важных органов, острой недостаточности функций этих органов, а также ингибиторные формы вторичных геморрагических осложнений, в основе которых лежит появление в крови аутоантител к факторам свертывания крови.

Непосредственной причиной рецидива кровотечений при появлении в крови аутоантител к факторам свертывания крови и ингибиторной формы коагулопатии не является ДВС-синдром, что необходимо учитывать при купировании коагулопатии у больных с аутоиммунными заболеваниями, коллагенозами и посттрансфузионным шоком, резистентным к заместительной терапии. Принцип определения ингибиторов факторов свертывания и аутоантител основан на сравнительной оценке активности соответствующего фактора свертывания в смеси исследуемой плазмы и нормальной донорской плазме после предварительной инкубации в равнозначных условиях.

Выявление ингибиторных форм имеет важное значение для исключения ДВС-синдрома как причины рецидива геморрагий и дополнения терапии глюкокортикоидами.

Таким образом, вопросы диагностики нарушений свертывания крови в акушерстве, связанные с развитием тромбгеморрагических осложнений, в основе которых лежит патологическая активация внутрисудистого свертывания крови по типу ДВС-синдрома, многообразны.

#### **7.4. Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза**

Задачи исследования тромбоцитарного звена системы гемостаза определяются конкретной клинической ситуацией и преследуют следующие цели:

- 1) выявление гиперактивности тромбоцитов в диагностике тромбофилического состояния и ДВС-синдрома, протекающего в хронической форме (фаза I) с активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза;
- 2) дифференциальную диагностику при геморрагическом диатезе, причиной которого может быть наследственная или приобретенная тромбоцитопатия (тромбоцитопения) вследствие развития подострых и острых форм ДВС-синдрома (фазы II–III);
- 3) контроль антиагрегантной терапии как компонента противотромботической терапии при ДВС-синдроме (фаза I).

Помимо диагностической значимости, исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза может стать необходимым для контроля за эффективностью терапии антиагрегантами (ингибиторами функции тромбоцитов), которая в настоящее время занимает видное место в лечении болезней, протекающих с ДВС-синдромом. Важное значение для прогнозирования риска развития ДВС-синдрома в акушерстве, а также у больных при критических состояниях и шоках имеет контроль за всей системой гемостаза, включая тромбоцитарное звено.

Повышение агрегационно-адгезивной функции тромбоцитов является фактором, предрасполагающим к развитию тромбозов, образованию агрегантов тромбоцитов, способных блокировать кровотоки в капиллярах и вызывать нарушения транскапиллярного обмена. Угнетение функции тромбоцитов, их гемостатической, агрегационно-адгезивной активности рассматривается как фактор, предрасполагающий

к развитию кровоточивости [Баркаган З.С., 1985; Гаврилов О.К., 1985; Кузин М.И. и др., 1985], что особенно важно учитывать при развитии подострых и острых форм ДВС-синдрома.

Активация функции тромбоцитов происходит при нарушении стенки кровеносного сосуда и контакте с компонентами тканей субэндотелия, куда входят коллаген, микрофибриллы, соединительная ткань. При этом тромбоциты меняют свою дискоидную форму на сферическую и приклеиваются к субэндотелию. Этот процесс адгезии происходит при наличии специфического белка плазмы — vWF, связанного с антигеном фактора VIII и гликопротеином I на мембране тромбоцитов.

Индукторами агонистами внутрисосудистой агрегации тромбоцитов являются АДФ, адреналин, тромбин и РАФ, коллагеновые структуры соединительной ткани, которые взаимодействуют со специфическими рецепторами мембран тромбоцитов. Во внутрисосудистой агрегации принимают участие гликопротеины II и III, находящиеся на поверхности тромбоцитов, а также плазменный кофактор агрегации — фибриноген. Процесс агрегации тромбоцитов ведет к мобилизации кальция из внутриклеточных депо. Одновременно с этим происходит синтез циклических эндоперексидей простагландинов и ТхА2 из фосфолипидов тромбоцитарной мембраны путем взаимодействия фосфолипазы А2, а затем арахидоновой кислоты и циклооксигеназы.

Задачи лабораторной диагностики состоят в первую очередь в моделировании процессов ак-

тивации тромбоцитов *in vitro* с помощью разных индукторов фундаментальной реакции тромбоцитов. Важное значение имеет также определение специфических тромбоцитарных компонентов, высвобождающихся в процессе активации, —  $\beta$ -тромбоглобулина и PF4, а также обнаружение циркулирующих агрегатов тромбоцитов в крови (Wu и Hook) (рис. 7.6).

#### 7.4.1. Основные методы исследования функции тромбоцитов

Методы исследования функции тромбоцитов воспроизводят основные этапы фундаментальной реакции тромбоцитов, которые могут происходить в организме *in vivo*. Для оценки гемостатической функции тромбоцитов *in vitro* применяют:

- 1) определение времени кровотечения;
- 2) радиоизотопное исследование времени жизни тромбоцитов (только при экспериментальных исследованиях);
- 3) определение циркулирующих агрегатов тромбоцитов;
- 4) количество тромбоцитов;
- 5) объем тромбоцитов;
- 6) адгезивность тромбоцитов;
- 7) ретракцию кровяного сгустка;
- 8) агрегацию тромбоцитов при стимуляции АДФ, коллагеном, адреналином, тромбином, арахидоновой кислотой, серотонином, ристоцином;

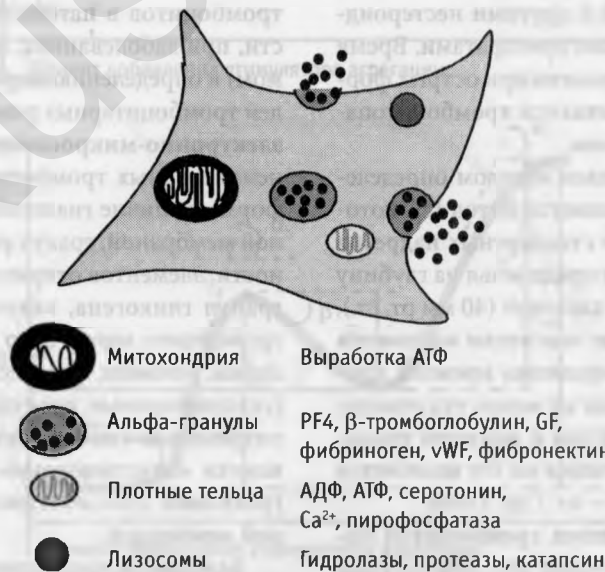


Рис. 7.6. Активация тромбоцитов и высвобождение PF4 и  $\beta$ -тромбоглобулина

- 9) тромбоцитарный фосфолипид — фактор 3 тромбоцитов;
- 10) PF4;
- 11)  $\beta$ -тромбоглобулин;
- 12) коагулянтную активность тромбоцитов на ТЭГ и т.д.

Традиционно исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза начинается с определения количества тромбоцитов в пробе венозной крови (в норме количество тромбоцитов колеблется в пределах  $(250-300) \times 10^9/\text{л}$ ). При динамическом контроле за пациентами с угрозой развития ДВС-синдрома (острых и подострых форм) наиболее информативным может явиться внезапное уменьшение числа тромбоцитов (при использовании воспроизводимой техники подсчета). Это может свидетельствовать об их потреблении или разрушении в сосудистом русле. При стойкой тромбоцитопатии необходимо проводить дифференциальную диагностику наследственно обусловленных и приобретенных тромбоцитопатий и тромбоцитопений (аутоиммунные, аллоиммунные, трансиммунные, гетероиммунные формы) для диагностики коагулопатии потребления и врожденных геморрагических диатезов.

Наиболее простым и общедоступным методом исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза является определение **времени кровотечения** — теста, демонстрирующего взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой. Этот показатель удлиняется при приобретенных и наследственно обусловленных тромбоцитопатиях, а также при лечении ацетилсалициловой кислотой и другими нестероидными противовоспалительными препаратами. Время кровотечения значительно удлинено при острых формах ДВС-синдрома, когда сочетаются тромбоцитопатия и коагулопатия потребления.

Наиболее стандартизованным методом определения времени кровотечения является метод Ivy, который заключается в нанесении стандартных надрезов на кожу тыльной поверхности предплечья на глубину 1 мм в условиях стандартного давления (40 мм рт. ст.), создаваемого путем наложения манжетки манометра на область плеча. Метод определения времени кровотечения по Дюке с надрезами на мочке уха отличается худшей воспроизводимостью и меньшей точностью. В норме время кровотечения по Ivy колеблется в пределах 1–6 мин, по Дюке — от 1 до 3 мин.

**Определение времени жизни тромбоцитов** является одним из наиболее точных для диагностики ускоренного кругооборота, потребления и разруше-

ния тромбоцитов (иммунными или не иммунными механизмами). Несмотря на высокую информативность этого метода, применение его в клинической практике весьма ограничено ввиду трудностей радиоизотопного исследования, при котором тромбоциты метятся  $\text{C}^{51}$  или  $\text{I}^{111}$ . В физиологических условиях продолжительность жизни тромбоцитов составляет 6–8 дней.

Существует и простой химический метод определения продолжительности жизни тромбоцитов, основанный на способности ацетилсалициловой кислоты ингибировать простагландинсинтетазу (циклооксигеназу) тромбоцитов и предупреждать таким образом образование из арахидоновой кислоты циклических эндоперекисей простагландинов и малонового диальдегида. В связи с тем что подавление простагландинсинтетазы ацетилсалициловой кислотой является необратимым процессом в течение времени жизни популяции тромбоцитов, находящихся в кровотоке, нормализация синтеза малонового диальдегида при воспроизводстве необратимой агрегации тромбоцитов будет совпадать с периодом жизни тромбоцитов.

Диагностическое значение имеет и **определение объема тромбоцитов**: увеличение их объема (мега-тромбоциты), сопровождающееся повышенной агрегационной способностью, отмечается при их ускоренном кругообороте, например при различных формах ДВС-синдрома. Для этой цели могут использоваться цитометрические методы исследования или счетчики, позволяющие оценивать распределение тромбоцитов по их размерам.

Для исследований, посвященных выяснению роли тромбоцитов в патологическом процессе (в частности, при заболеваниях, протекающих с ДВС-синдромом) и определению морфофункциональных параллелей тромбоцитарных реакций, важное значение имеет **электронно-микроскопический метод**. При этом для неизмененных тромбоцитов характерны дискоидная форма, наличие гиалоплазмы, окруженной трехслойной мембраной, гранул различной электронной плотности, элементов открытой каналикулярной системы, гранул гликогена, вакуолей. Для активированного тромбоцита характерно наличие множества псевдоподий, больших количеств гранул и плотных гранул (серотониновые гранулы). При тромбоцитопатии потребления (шоки, критические состояния) определяются «опустошенные» тромбоциты с единичными гранулами, просветленной гиалоплазмой и разрушенной мембраной.

Важным показателем функциональных свойств тромбоцитов, особенно у больных с геморрагическими



диатезами, вызванными тромбоцитарными нарушениями, а также дефектом vWF, является **адгезивность тромбоцитов**. Исследование этого показателя основано на подсчете количества тромбоцитов до и после пропускания определенного объема крови через колонку со стеклянными шариками стандартного размера либо коллагеновые фильтры.

Информативным методом оценки функции тромбоцитов являются тесты, основанные на определении продуктов, секретируемых тромбоцитами. К ним относятся компоненты  $\alpha$ -гранул, содержание которых, как правило, повышается при внутрисосудистой активации тромбоцитов, их потреблении и разрушении, что наиболее часто бывает при различных формах ДВС-синдрома (острых, подострых, хронических).

Определение отдельных компонентов — гранул тромбоцитов в кровотоке для диагностики ДВС-синдрома — основано на том, что при любом пуско-

вом механизме в процесс свертывания вовлекаются тромбоциты, «фундаментальная» реакция которых протекает с высвобождением из тромбоцитов АДФ, серотонина и  $\alpha$ -гранул ( $\beta$ -тромбоглобулина, PF4). Нормальное содержание  $\beta$ -тромбоглобулина в плазме составляет  $(20-35) \times 10^{-12}$  г/л, у беременных с тяжелыми формами позднего токсикоза достигает  $200 \times 10^{-12}$  г/л, у больных с септическим шоком, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты —  $250 \times 10^{-12}$  г/л и более.

В норме содержание PF4 составляет  $(4-6) \times 10^{-12}$  г/л. Диагностическая значимость такая же, как и  $\beta$ -тромбоглобулина.

В клинической практике исследование агрегации тромбоцитов позволяет наиболее точно и быстро оценить реактивность тромбоцитов. Сущность исследования агрегации тромбоцитов на агрегометре заключается в фотоэлектрической регистрации изме-

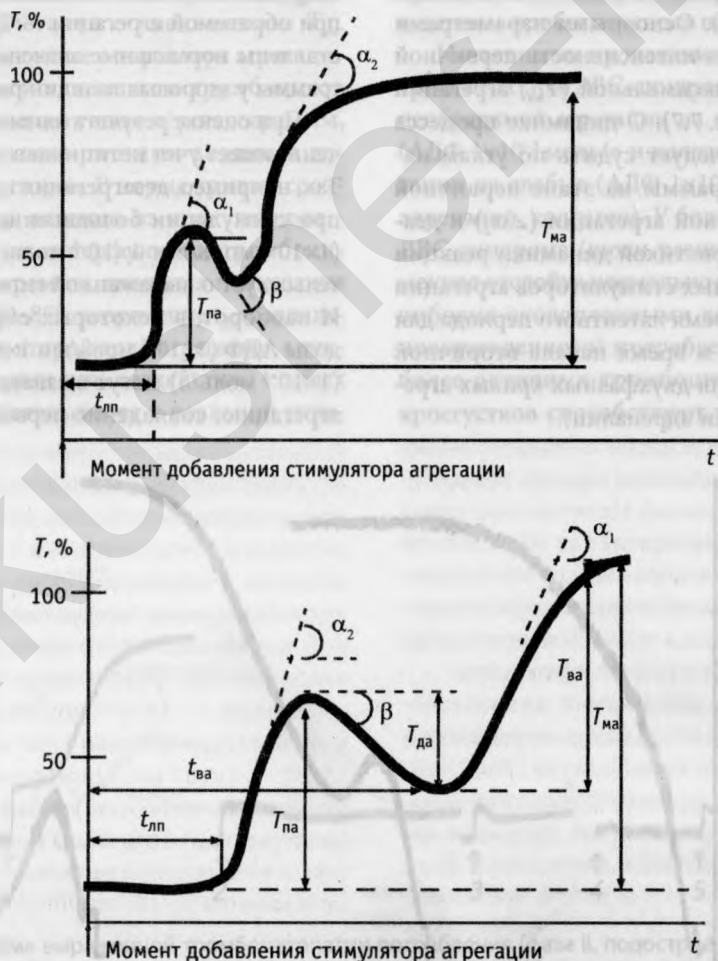


Рис. 7.7. Основные параметры агрегатограммы



нений образца плазмы, богатой тромбоцитами, при добавлении индукторов агрегации. Полное представление о характере функциональной активности тромбоцитов дает исследование агрегации тромбоцитов с применением растворов различных биологических стимуляторов (АДФ в различных концентрациях, коллаген, адреналин, серотонин, тромбин, ристоцетин, арахидоновая кислота).

В начале исследования проводятся пробы с сильными индукторами (АДФ  $1 \times 10^{-3}$  моль/л, коллаген и арахидоновая кислота  $1 \times 10^{-4}$  моль/л), которые дают возможность оценить максимальную способность тромбоцитов к агрегации. Далее следуют пробы с более слабыми индукторами, которые позволяют более детально оценить вторичную агрегацию тромбоцитов, динамику реакции высвобождения (АДФ  $1 \times 10^{-5}$  моль/л, адреналин  $1 \times 10^{-4}$  моль/л), а также оценить первичную агрегацию тромбоцитов и дезагрегацию тромбоцитарных агрегатов (АДФ  $1 \times 10^{-7}$  моль/л, серотонин  $1 \times 10^{-4}$  моль/л). Основными параметрами агрегатограммы являются интенсивность первичной ( $T_{\text{па}}$ ), вторичной ( $T_{\text{ва}}$ ), максимальной ( $T_{\text{ма}}$ ) агрегации и дезагрегации ( $T_{\text{да}}$ ) (рис. 7.7). О динамике процесса агрегации на графике следует судить по углам наклона кривой агрегатограммы на этапе первичной агрегации ( $\angle\alpha_1$ ), вторичной агрегации ( $\angle\alpha_2$ ) и дезагрегации ( $\angle\beta$ ). Характеристикой динамики реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации тромбоцитов является время латентного периода для коллаген-агрегации ( $t_{\text{лп}}$ ) и время начала вторичной агрегации ( $t_{\text{ва}}$ ) в норме для двухфазных кривых агрегатограммы (АДФ  $1 \times 10^{-5}$  и адреналин).

Основные параметры агрегатограммы можно интерпретировать только после предварительной оценки активности тромбоцитов по типам кривых агрегатограммы, которые обычно обозначаются как «необратимая», «обратимая», «двухфазная» агрегация (рис. 7.8) и отсутствие агрегации тромбоцитов. Важно также оценить укорочение или удлинение латентного периода коллаген-агрегации ( $t_{\text{лп}}$ ) по сравнению с величиной этого показателя у здоровых людей.

Качественная оценка агрегатограмм позволяет не только диагностировать гипер- или гипореактивность тромбоцитов, но и предположить причины их возникновения. Для количественной регистрации различных типов агрегатограмм, что имеет значение как для практики, так и для научных исследований, следует вычислять следующие показатели: при необратимой агрегации —  $T_{\text{ма}}$  ( $t_{\text{лп}}$  для коллаген-агрегации); при двухфазной агрегации —  $T_{\text{ма}}$ ,  $T_{\text{па}}$ ,  $T_{\text{да}}$ ,  $t_{\text{ва}}$ ,  $\angle\alpha_1$ ,  $\angle\alpha_2$ , из которых самыми информативными показателями являются  $T_{\text{ва}}$ ,  $\angle\alpha_2$  и  $t_{\text{ва}}$ ; при обратимой агрегации —  $T_{\text{ма}}$  и  $T_{\text{да}}$ . В табл. 7.6 представлены нормальные значения показателей агрегатограммы у здоровых женщин репродуктивного возраста.

При оценке результатов исследования большое значение имеет учет нетипичных кривых агрегатограммы. Так, например, дезагрегация или отсутствие агрегации при стимуляции большими и средними дозами АДФ ( $1 \times 10^{-3}$  моль/л и  $1 \times 10^{-5}$  моль/л) и коллагеном свидетельствует о выраженной гипофункции тромбоцитов. И наоборот, в некоторых случаях слабые и средние дозы АДФ ( $1 \times 10^{-7}$  моль/л и  $1 \times 10^{-5}$  моль/л), адреналина ( $1 \times 10^{-4}$  моль/л) могут вызвать высокую необратимую агрегацию, совпадение первичной и вторичной волн

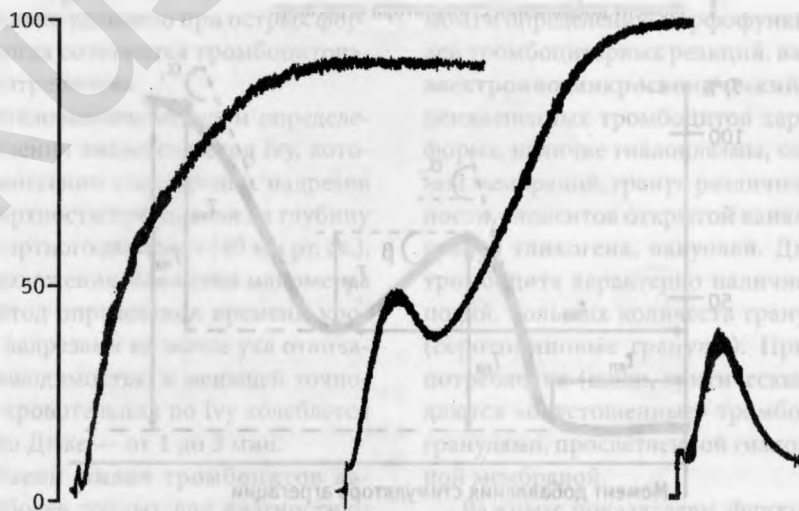


Рис. 7.8. Типы кривых агрегатограммы

Таблица 7.6

Диапазон колебаний основных параметров агрегатограммы

Параметр агрегатограммы	Диапазон изменений	Параметр агрегатограммы	Диапазон изменений
$T_{ма}$	30–50%	$t_{лп}$	30–45 с
$T_{па}$	30–40%	$\angle\alpha_1$	60–75°
$T_{лп}$	60–80% (от величины $T_{па}$ )	$\angle\alpha_2$	60–75°
$T_{па}$	10–20%	$\angle\beta$	30–45°
$t_{лп}$	25–30 с		

агрегации за счет ускорения реакции высвобождения, а также большой стойкости тромбоцитарных агрегатов, что свидетельствует о гиперактивности тромбоцитов, даже если  $T_{ма}$  АДФ-агрегации не превышает норму.

Важным показателем гиперактивности (начальным ее признаком) является укорочение  $t_{лп}$ , которое обычно сочетается с увеличением  $T_{ма}$ .

Удлинение  $t_{лп}$  свидетельствует о гипофункции тромбоцитов, особенно в сочетании с уменьшением  $T_{ма}$ .

Более полное представление о характере агрегационной и функциональной активности тромбоцитов можно получить при оценке типов агрегатограммы, полученных при стимуляции разными видами и дозами указанных стимуляторов. В норме кривые соответствуют типичным для каждого из стимуляторов.

Прямыми признаками гиперфункции тромбоцитов, по данным агрегатограммы, являются повышение  $T_{ма}$ , увеличение  $\angle\alpha_1$  до 80–85°, укорочение  $t_{лп}$ , совпадение по времени первой и второй волн агрегации, а также отсутствие дезагрегации при воздействии слабых стимуляторов. Это свидетельствует о реальной гипер-

реактивности тромбоцитов, ускорении реакции высвобождения, увеличении секреторной функции тромбоцитов и повышенном выбросе биологически активных веществ (циклических эндоперекисей), простагландинов, вазоактивных веществ. Гиперактивность тромбоцитов характерна для заболеваний, протекающих с хроническим ДВС-синдромом и нарушением микроциркуляции. В этих случаях приобретенный характер тромбоцитопатии потребления можно доказать проведением пробы переноса на агрегометре.

Начальными проявлениями тромбоцитопатии потребления при ДВС-синдроме может быть появление необратимой агрегации на все сильные стимуляторы (АДФ  $1 \times 10^{-3}$  моль/л и коллаген) при отсутствии агрегации на слабые (АДФ  $1 \times 10^{-5}$  моль/л и  $1 \times 10^{-7}$  моль/л, адреналин, коллаген). У больных с острыми формами ДВС-синдрома (шоки разной этиологии, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами, дистресс-синдром новорожденного) потребление (расходование) наиболее активных тромбоцитов с образованием микросгустков способствуют развитию потенциальной



Рис. 7.9. Агрегатограмма выраженной тромбоцитопатии потребления (фаза II, подострое течение ДВС-синдрома):

1 — АДФ  $1 \times 10^{-3}$  моль/л; 2 — коллаген; 3 — адреналин  $1 \times 10^{-4}$  моль/л; 4 — арахидоновая кислота  $1 \times 10^{-4}$  моль/л; 5 — арахидоновая кислота + адреналин; 6 — ристомицин

гиперактивности тромбоцитов на фоне выраженной (нередко тяжелой) тромбоцитопении и выраженной гипоагрегации тромбоцитов при стимуляции основными биологическими стимуляторами — АДФ, коллагеном, тромбином, арахидоновой кислотой (рис. 7.9).

Для потенциальной гиперагрегации и тромбоцитопатии потребления характерно значительное увеличение  $T_{ма}$  в смеси равных объемов однокрупной плазмы донора и больной. Проба считается положительной при соотношении

$$(T_{ма} \text{ смеси плазмы донора и больного}) / (T_{ма} \text{ плазмы донора}) > 2.$$

Это означает, что гипоагрегация тромбоцитов маскирует гиперагрегацию, т.е. наличие в повышенном количестве индукторов агрегации (в том числе АДФ, адреналина, серотонина, PF4, а также тромбина). Действие этих стимуляторов агрегации в плазме крови больной не может проявиться, потому что тромбоциты под влиянием предшествующего воздействия активаторов оказываются измененными, однако действие индукторов агрегации проявляется сразу же, как только в исследуемую плазму добавляются нормальные тромбоциты.

Наличие потенциальной гиперагрегации тромбоцитов требует, чтобы заместительная терапия препаратами крови (в частности, тромбоцитами) сочеталась с обязательным введением антиагрегантов.

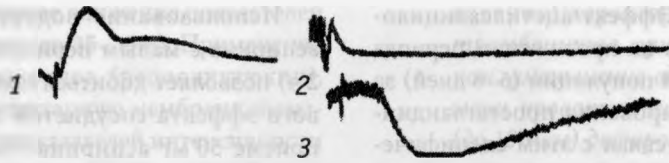
Признаком выраженной гиперфункции тромбоцитов может быть спонтанная агрегация тромбоцитов, часто возникающая у больных сахарным диабетом, септическим шоком, с тромбозами магистральных сосудов. Для достоверного подтверждения спонтанной агрегации тромбоцитов необходимо полностью исключить возможные артефакты при исследовании (переохлаждение пробы перед инкубированием, гемолиз, механические воздействия на тромбоциты). Наличие спонтанной агрегации тромбоцитов характеризует их повышенную готовность к склеиванию, которая может провоцироваться действием минимальных (подпороговых) раздражителей, таких как инкубация в термостате агрегометра и механическое воздействие мешалки агрегометра.

Информативным для диагностики хронического микросвертывания является метод **определения циркулирующих агрегатов тромбоцитов** [Wu, Hook, 1975], который основан на подсчете количества тромбоцитов в крови, стабилизированной цитратом натрия и смесью цитрата натрия и формалина. Если в крови имеются нестабильные агрегаты тромбоцитов, то количество тромбоцитов в пробе крови, обработанной только натрием, будет больше, чем в пробе, обработанной смесью цитрата и формалина.

#### 7.4.2. Применение агрегометрии для контроля противотромботической терапии

Длительное применение гепарина у больных с рецидивирующим тромбозом, хронической венозной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями и осложненным течением гестационного процесса, т.е. при хронических формах ДВС-синдрома, обычно сочетается с назначением препаратов, снижающих агрегационную активность тромбоцитов и улучшающих микроциркуляцию.

Назначение антиагрегантов, НМГ, а также других препаратов с антиагрегантными свойствами требует оценки их влияния на интенсивность вторичной агрегации, на процесс дезагрегации, обратимой агрегации и стойкость тромбоцитарных агрегантов. Это достигается с помощью использования в качестве стимуляторов агрегации тромбоцитов адреналина —  $1 \times 10^{-4}$  моль/л, АДФ —  $1 \times 10^{-7}$  моль/л ( $1 \times 10^{-5}$  моль/л), серотонина —  $1 \times 10^{-4}$  моль/л. Специфическое влияние препаратов данной группы на агрегацию тромбоцитов заключается в усилении дезагрегации тромбоцитов и снижении интенсивности вторичной агрегации за счет преобладания процессов дезагрегации тромбоцитов (рис. 7.10). При оценке агрегатограммы у беременных и родильниц, получающих указанные препараты, отмечается быстрая дезагрегация, интенсивность которой колеблется до 80–100% от величины показателя первичной агрегации. Вторичная необратимая агрегация может практически отсутствовать или ее величина не превышает 10–15% (у здоровых людей она составляет не менее 30%). Разработанный нами алгоритм оценки агрегатограммы с помощью предварительной оценки «типичных» и «нетипичных» кривых, с последующим вычислением параметров агрегации способствовал объективизации и улучшению точности получаемой информации. Типичными для агрегации, вызванной сильными стимуляторами (АДФ —  $1 \times 10^{-3}$  моль/л, коллаген и арахидоновая кислота —  $1 \times 10^{-4}$  моль/л), являются кривые необратимой агрегации с величиной показателя интенсивности не менее 30%; для стимуляторов средней силы (АДФ —  $1 \times 10^{-5}$  моль/л, адреналин —  $1 \times 10^{-4}$  моль/л) — двухфазные кривые агрегатограммы; для слабых стимуляторов (АДФ —  $1 \times 10^{-7}$  моль/л, серотонин —  $1 \times 10^{-4}$  моль/л) типичными являются кривые обратимой агрегации (деагрегация). Подобный подход к выявлению характера агрегационной активности тромбоцитов является развитием разработанного в последние годы метода подбора дозы стимулятора для получения типичной кривой агрегатограммы. Применяемый нами метод больше адаптирован для клиники, так как отличается



**Рис. 7.10.** Варианты агрегатограммы при назначении НМГ 250 ЕД/кг (удлинение латентного периода коллаген-агрегации и снижение вторичной агрегации): 1 — снижение агрегации тромбоцитов при стимуляции индуктором агрегации АДФ  $1 \times 10^{-3}$  моль/л; 2 — снижение агрегации тромбоцитов при стимуляции индуктором агрегации АДФ  $1 \times 10^{-5}$  моль/л; 3 — снижение и удлинение латентного периода агрегации тромбоцитов при стимуляции коллагеном

простотой, стандартностью и не требует увеличения числа пробных тестов, а следовательно, увеличения объема используемой плазмы. Предварительная оценка типов кривых при гиперактивности тромбоцитов выявляет наличие необратимой или двухфазной агрегации в ответ на действие слабых стимулов, при контроле антиагрегантной терапии (в том числе и при сочетании их с антикоагулянтами) выявляется отсутствие агрегации при воздействии слабыми и средними дозами стимуляторов или нетипичные (двухфазные и обратимые) кривые при воздействии сильными стимуляторами. Метод пригоден для практических и экспериментальных исследований, удобен для статистической и индивидуальной оценки результатов.

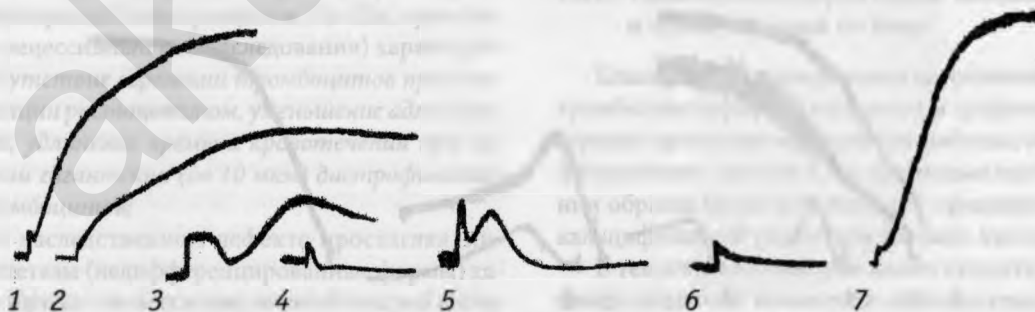
Очень важную информацию с помощью предварительной оценки типов кривых можно получить у больных с выраженной тромбоцитопатией при сепсисе и септическом шоке, а также контроле противотромботической терапии у этих больных, включающей использование антикоагулянтов и препаратов с антикоагулянтными свойствами. Суммарный вклад тромбоцитов в образование тромбоцитарно-фибринового сгустка можно определить с помощью простого и общедоступного метода тромбоэластографии плазмы, богатой тромбоцитами, и бестромбоцитной

плазмой. Коэффициент тромбоэластографической активности тромбоцитов представляет собой разницу между величиной максимальной амплитуды тромбоэластограммы плазмы, богатой тромбоцитами, и бестромбоцитной плазмы, деленную на величину последней. В норме равен 1 (или  $1,01 \pm 0,1$ ), при гипофункции тромбоцитов и лечении антиагрегантами он снижается, а при гиперфункции повышается.

Необходимость исследования тромбоцитарного звена системы гемостаза может возникнуть в связи с применением ингибиторов функции тромбоцитов (антиагрегантов).

Целью контроля антиагрегантной терапии при хроническом ДВС-синдроме является обеспечение адекватной дозы антиагреганта, которая способна ингибировать различные этапы «фундаментальной» реакции тромбоцитов.

Методы контроля за фармакодинамическими эффектами антиагрегантов зависят от механизма их влияния на тромбоциты. Ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты) обладают способностью предотвращать реакцию высвобождения и необратимую агрегацию тромбоцитов за счет подавления продукции циклических эндоперекисей

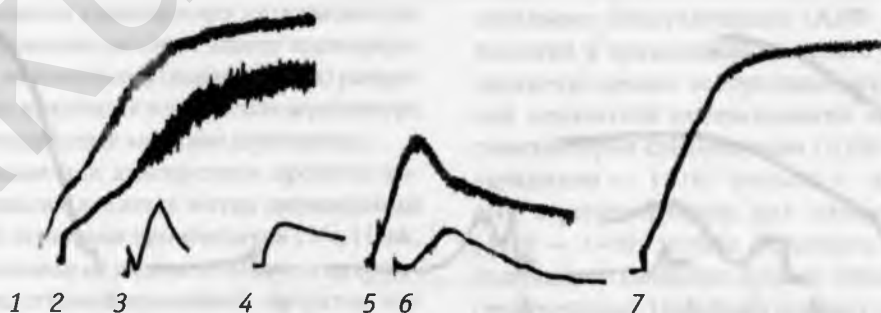


**Рис. 7.11.** Агрегатограмма при профилактическом лечении аспирином в прерывистом режиме приема по 0,5 г через 48 ч при хронической форме (фаза I) ДВС-синдрома: нет влияния на максимальную агрегацию при воздействии сильных стимулов (АДФ  $1 \times 10^{-3}$  моль/л (1), АДФ  $1 \times 10^{-5}$  моль/л (2) и ристомисином (7)); снижение вторичной агрегации при стимуляции адреналином (3); полное отсутствие агрегации при воздействии слабых стимуляторов (АДФ  $1 \times 10^{-7}$  моль/л) (4), а также коллагена и арахидоновой кислоты (5, 6) за счет блокады циклооксигеназы

простагландинов и ТхА<sub>2</sub>. Эффект ацетилсалициловой кислоты продолжается на протяжении периода жизни тромбоцитов данной популяции (6–8 дней) за счет необратимого ацетилирования простагландинсинтетазы тромбоцитов. В связи с этим специфическим методом контроля при лечении ингибиторами простагландинсинтетазы является оценка агрегации тромбоцитов при стимуляции коллагеном, адреналином, арахидоновой кислотой. Отсутствие агрегации тромбоцитов при использовании данных стимуляторов свидетельствует об адекватном эффекте препаратов. При назначении ингибиторов циклооксигеназы (аспирина) необходимо в первую очередь оценивать их влияние на интенсивность коллаген-агрегации и агрегации тромбоцитов при стимуляции большими и средними дозами АДФ ( $1 \times 10^{-3}$  моль/л,  $1 \times 10^{-5}$  моль/л) и арахидоновой кислотой ( $1 \times 10^{-4}$  моль/л), поскольку эти препараты снижают необратимую агрегацию за счет блокирования реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации из тромбоцитов и синтеза ТхА<sub>2</sub>. Эффективное лечение данной группой препаратов подразумевает и снижение адгезивности (до 10–15%), и уменьшение интенсивности агрегации тромбоцитов (до 20%) при стимуляции большими дозами АДФ ( $1 \times 10^{-3}$  моль/л). Противотромботический эффект ацетилсалициловой кислоты достигается при применении ее в дозе 300–1500 мг/сут. Ингибиторы простагландинсинтетазы подавляют синтез как ТхА<sub>2</sub> в тромбоцитах, так и простагландина в эндотелии сосудов. Этого побочного эффекта можно избежать путем назначения малых доз ацетилсалициловой кислоты (300–500 мг) с интервалом 24–48 ч, при этом обеспечивается достаточный антитромботический эффект (блокада ТхА<sub>2</sub> на период жизни тромбоцита) и сохраняется простагландиновая активность.

Использование водорастворимых препаратов аспирина с малым периодом полувыведения (около 2 ч) позволяет добиться повышения простагландинового эффекта сосудистой стенки при однократном приеме 50 мг аспирина. Интенсивность агрегации тромбоцитов при этом изменяется незначительно либо имеет место стабилизация адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов в случае исходной гиперактивности тромбоцитов (рис. 7.12). Последнее, очевидно, связано с замедлением некоторых реакций тромбоцитов (удлинение латентного периода, подавление адгезии и первичной агрегации), приводящих к циркуляции дефектных тромбоцитов. Указанное действие аспирина реализуется только в случае тромбоцитопатии потребления, в основе которой лежит генерализованный микротромбоз и последующая дезагрегация тромбоцитов по типу ДВС-синдрома.

Методами контроля при терапии антиагрегантами, в основе действия которых лежит активация аденилатциклазы и ингибция фосфодиэстеразы (курантил, папаверин, теofilлин, интенсаин), являются радиоиммунологическое определение циклической АМФ в тромбоцитах, АДФ- и адреналин-агрегация и адгезивность тромбоцитов. Уровень циклической АМФ в тромбоцитах под влиянием адекватной терапии указанными выше препаратами повышается: специфическое влияние этой группы препаратов на агрегацию тромбоцитов заключается в усилении интенсивности дезагрегации тромбоцитов, которое выявляется при использовании в качестве стимуляторов малых и средних доз АДФ ( $1 \times 10^{-7}$  моль/л и  $1 \times 10^{-5}$  моль/л). Особенностью адреналин-агрегации в этих условиях является отсутствие второй волны агрегации за счет преобладания процессов дезагрегации в исследуемой пробе. Признаком эффективности проводимой тера-



**Рис. 7.12.** Агрегатограмма при профилактическом лечении малыми дозами аспирина по 50 мг/сут при хронической форме (фаза I) ДВС-синдрома: агрегация при стимуляции АДФ  $1 \times 10^{-3}$  моль/л (большие концентрации) (1) и ристомицином (7) не меняется; снижение агрегации тромбоцитов за счет второй волны агрегации при стимуляции АДФ  $1 \times 10^{-5}$  моль/л, АДФ  $1 \times 10^{-7}$  моль/л и адреналина  $1 \times 10^{-4}$  моль/л (2, 3, 5); полное отсутствие агрегации тромбоцитов при стимуляции коллагеном и арахидоновой кислотой (4, 6)



пии является также умеренное снижение показателей адгезивности тромбоцитов (до 25–30%). Применение низкомолекулярных декстранов (реополиглюкин), стабилизирующих тромбоцитарную мембрану, вызывает умеренное снижение показателей интенсивности АДФ-, коллаген-, адреналин-агрегации, а также адгезивности тромбоцитов. Ряд препаратов, применяемых в клинической практике, обладает неспецифическим влиянием на функцию тромбоцитов. К ним относятся антибиотики (пенициллин D, ампициллин, оксациллин, метициллин, карбенициллин), антигистаминные препараты (димедрол, супрастин), антидепрессанты (амитриптилин и др.), седативные препараты, которые ингибируют реакцию высвобождения тромбоцитов и нарушают их необратимую агрегацию.

#### 7.4.3. Дифференциальная диагностика наследственных и приобретенных дефектов тромбоцитов

Гипофункция тромбоцитов характерна для приобретенного ДВС-синдрома и наследственно обусловленных тромбоцитопатий. Гипофункция тромбоцитов, обусловленная тромбоцитопатией потребления, диагностируется с помощью пробы переноса, определения  $\beta$ -тромбоглобулина, PF4 с обязательным определением маркеров тромбинемии — ПДФ, ТАТ.

Истинная гипофункция тромбоцитов присуща наследственным тромбоцитопатиям:

- ◆ для тромбастении Гланцмана (дефект комплекса GPIb—IX—V на тромбоцитарной поверхности, аутосомно-рецессивный тип наследования) характерно *отсутствие агрегации тромбоцитов при использовании всех стимуляторов, кроме ристоцетина, удлинение времени кровотечения при нормальном содержании тромбоцитов*;
- ◆ для синдрома Бернара—Сулье (дефект тромбоцитарных гликопротеинов IIb—IIIa, аутосомно-рецессивный тип наследования) характерно *отсутствие агрегации тромбоцитов при стимуляции ристоцетином, уменьшение адгезивности, удлинение времени кровотечения при наличии гигантских (до 10 мкм) дистрофических тромбоцитов*;
- ◆ при наследственном дефекте простагландин-синтазы (недифференцированные формы) характерным является *отсутствие второй волны при стимуляции агрегации АДФ ( $1 \times 10^{-5}$  моль/л), отсутствие коллаген-агрегации и агрегации при стимуляции арахидоновой кислотой*;
- ◆ для наследственной недостаточности пула накопления (аутосомно-рецессивный тип насле-

дования) характерно *отсутствие агрегации тромбоцитов при стимуляции ристоцетином, уменьшение адгезивности, удлинение времени кровотечения при наличии гигантских (до 10 мкм) дистрофических тромбоцитов*;

- ◆ наследственная недостаточность пула накопления (аутосомно-доминантный тип наследования) характеризуется при дефекте плотных гранул *отсутствием второй волны агрегации при стимуляции  $1 \times 10^{-5}$  моль/л АДФ и адреналином, отсутствием агрегации при стимуляции коллагеном и арахидоновой кислотой, отсутствием высвобождения серотонина 14C*; при дефекте  $\alpha$ -гранул в тромбоцитах *не определяется  $\beta$ -тромбоглобулин и отсутствует высвобождение серотонина 14C*.

Исследованию тромбоцитарного звена системы гемостаза придается важное значение в диагностике болезни Виллебранда, при которой отсутствие в плазме vWF вызывает повреждение микроциркуляторного гемостаза. При этом обычно уменьшена или отсутствует адгезивность тромбоцитов и агрегация тромбоцитов при стимуляции ристоцетином; последнее обычно коррелирует с содержанием антигена и дефектами коагулянтной активности FVIII или фосфолипида тромбоцитов FIII. Тромбоцитарный фосфолипид особенно важно определять для диагностики тромбоцитопатии по типу синдрома Виллебранда—Юргенса.

Таким образом, целенаправленное исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза в зависимости от клинической ситуации поможет значительно повысить точность диагностики и эффективность лечения многих заболеваний, при которых имеет место приобретенный или наследственно обусловленный дефект функции тромбоцитов.

#### 7.4.4. Тромбоэластография крови, плазмы и проба переноса по Raby

Классическое исследование свертывания крови на тромбоэластографе заключается в графической регистрации процессов образования фибрина, образования фибринового сгустка и его ретракции при исследовании образца крови или плазмы с предварительной рекальцификацией раствором хлорида кальция (1,29%).

В гемостазиологии уже давно существует тенденция исследовать изменения системы гемостаза с помощью приборов. Одно из первых мест среди них по праву занимает тромбоэластограф, сконструированный и рекомендованный для клинических исследований немецким исследователем Х. Хартерт в конце 40-х годов прошлого столетия. Метод исследования

крови с помощью тромбоэластографии стал применяться во многих европейских странах. На протяжении 50-х годов данный метод широко внедрился в клиническую практику в нашей стране и стал одним из основных методов оценки общекоагуляционных параметров в лабораторной диагностике. Особо следует выделить способность метода регистрировать гипокоагуляцию и затем дифференцировать ее причины с помощью пробы переноса по Раби. В классическом исполнении в кювету, совершающую колебания вокруг своей оси, при 37°C вводится образец исследуемой крови или плазмы (0,25 мл) и металлический «поплавок» с последующей рекальцификацией 0,1 мл 1,29%-го  $\text{CaCl}_2$  (если пользуются стабилизированным трехзамещенным раствором цитрата натрия (3,8%)). В пробе начинают образовываться нити фибрина, которые передают движения стенок кюветы на поплавок. Отклонения поплавка регистрируются графически. В результате получается запись тромбоэластограммы, фиксирующая процессы свертывания, ретракции и фибринолиза сгустка в кювете (рис. 7.13).

При образовании сгустка фибрина цельной крови его структура состоит из тромбоцитов, нитей фибрина и форменных элементов, что составляет так называемую тромбоцитарно-фибриновую структуру сгустка. Под действием освобождения биологически активных веществ тромбоцитов и активации фибринолитического звена системы гемостаза происходит дальнейшая эволюция сгустков — изменения его прочности,

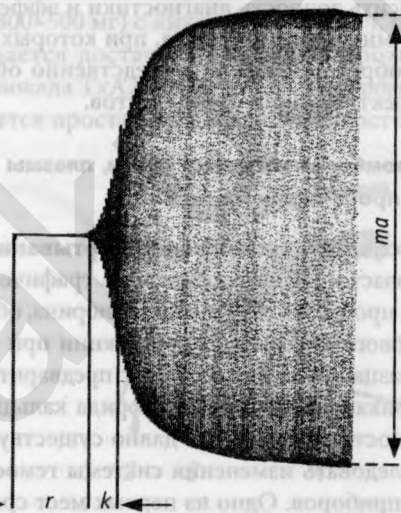


Рис. 7.13. Параметры тромбоэластограммы:

$r$  — время реакции (от начала записи до амплитуды 1 мм);  
 $k$  — время образования сгустка (от амплитуды 1 мм до амплитуды 20 мм);  $ma$  — максимальная амплитуда

ретракция и фибринолиз. Варианты изокоагуляции, гиперкоагуляции и гипокоагуляции представлены на рис. 7.14. Гипокоагуляционное действие гепарина также возможно оценить с помощью ТЭГ (рис. 7.15, 7.16).

**Параметры тромбоэластографии.** Константа  $r$  — время реакции — определяется от момента рекальцификации до начала расхождения ветвей тромбоэластограммы на 1 мм и соответствует времени, необходимому для образования активированных тромбопластинов и минимального количества тромбина, что приводит к появлению первых нитей фибрина в пробе крови и плазмы.

Константа  $k$  — время коагуляции — определяется от начала отклонения пера регистрирующего устройства прибора до расхождения ветвей тромбоэластограммы на величину 20 мм. По достижении этой величины сгусток данной пробы приобретает определенную стандартную прочность. Эта константа характеризует появление в пробе фибриновых нитей и образование основной массы тромбоцитарно-фибринового сгустка, составляющего основу исследуемого образца.

Константа  $r + k$  характеризует процесс от начала времени реакции до образования основной массы тромбоцитарно-фибриновых нитей сгустка.

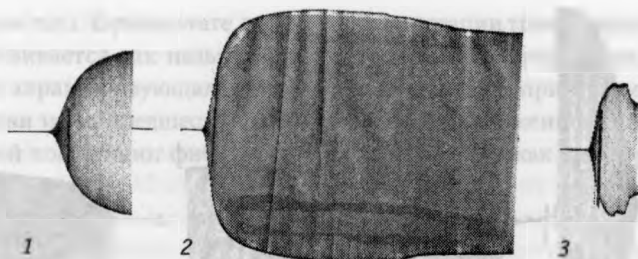
Константа  $ma$  — максимальная амплитуда — показатель, регистрирующий максимальное отклонение стрелки прибора от горизонтальной линии, характеризует максимальную прочность тромбоцитарно-фибриновой сети данного образца крови или плазмы.

$Em$  — показатель максимальной прочности исследуемого сгустка крови или плазмы. Он отражает коэффициент сдвига механического момента тромбоцитарно-фибриновой сети сгустка, косвенно свидетельствуя о его максимальной вязкости и прочности, вычисляется по формуле  $100 \cdot ma / (100 - ma)$ .

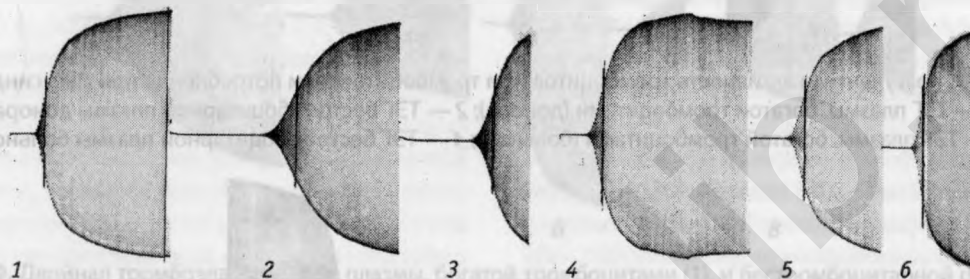
Индекс тромбодинамического потенциала, показатель для характеристики структуры строения сгустка, вычисляется по формуле  $Em/k$ .

**Сравнительное исследование на ТЭГ плазмы, богатой тромбоцитами, и бестромбоцитной плазмы.** Принципиально возможно изучение четырех разных биологических жидкостей у одного и того же больного: это цельная кровь, цельная декальцинированная кровь, плазма, богатая тромбоцитами (plasma rich platelet), и плазма, бедная тромбоцитами (plasma poor platelet). Для получения богатой тромбоцитами плазмы стабилизированную цитратом натрия кровь центрифугируют 5–10 мин при 200 г и 500–800 об./мин или дают отстояться. Для получения бедной тромбоцитами (бестромбоцитарной) плазмы — центрифугируют при 3000 об./мин (2000 г) в течение 10 мин.

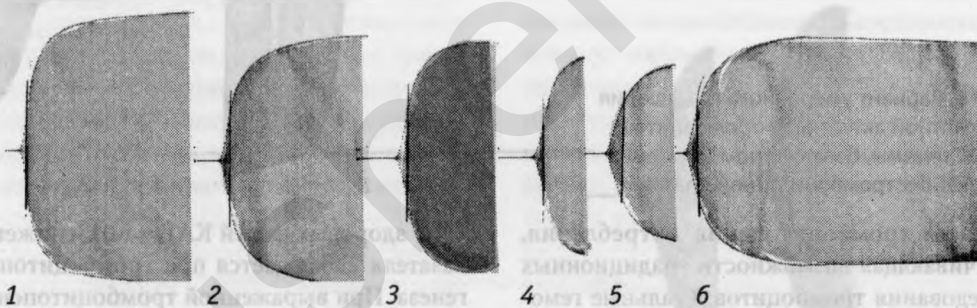




**Рис. 7.14.** Варианты тромбоэластографии:  
1 — изокоагуляция; 2 — гиперкоагуляция; 3 — гипокоагуляция



**Рис. 7.15.** Вариант контроля фармакологической активности дозы (7500 ЕД) и минидозы гепарина (5000 ЕД) внутривенно:  
1 — до введения гепарина; 2 — гепарин 7500 ЕД в/в (через 30 мин); 3 — гепарин 7500 ЕД в/в (через 2 ч); 4 — гепарин 7500 ЕД в/в (через 4 ч); 5 — гепарин 5000 ЕД в/в (через 30 мин); 6 — гепарин 5000 ЕД в/в (через 2 ч)



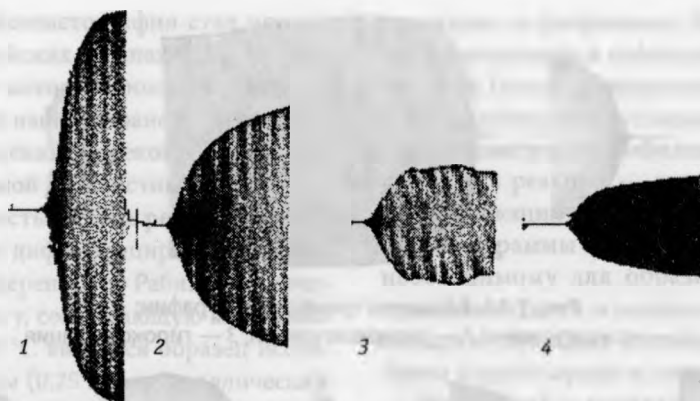
**Рис. 7.16.** Тромбоэластограммы при подкожном применении гепарина в дозе 15 тыс. ЕД/сут (5000 ЕД через 8 ч) в послеродовом периоде:  
1 — до введения гепарина; 2 — спустя 2 ч после введения 5000 ЕД п/к; 3 — 1-е сутки; 4 — 3-и сутки; 5 — 7-е сутки; 6 — через 12 ч после отмены гепарина

При геморрагических осложнениях и болезнях крови мы рекомендуем выполнять двойную ТЭГ, т.е. одновременную тромбоэластографию декальцинированной крови, а также богатой и бедной тромбоцитами плазмы.

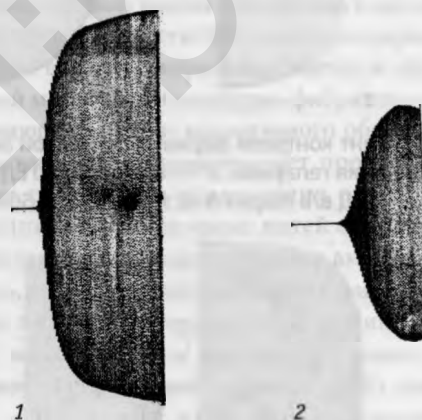
При гипокоагуляции и ДВС-синдроме (фаза III), если подозревается коагулопатия потребления как причина геморрагического диатеза, лучше, по-видимому, применять тромбоэластографию цельной декальцинированной крови и пробу переноса по Raby (в случае выраженной гипокоагуляции). При геморрагических диатезах, обусловленных тромбоцитопатиями, целесообразно производить тромбоэластографию богатой и бедной тромбоцитами плазмы.

Метод оценки коагулянтной активности тромбоцитов или двойной тромбоэластографии является незаменимым тестом для ситуаций в акушерстве, когда исследование функции тромбоцитов традиционными методами (агрегация тромбоцитов, адгезия тромбоцитов, фактор 3 тромбоцитов и т.д.) не представляется возможным из-за выраженной тромбоцитопении (рис. 7.17, 7.18). Часто при кровопотере и проведении диффузионно-трансфузионной терапии функция тромбоцитов повреждена настолько, что оценить интенсивность агрегации невозможно.

Тромбоциты при некоторых критических состояниях не реагируют на биологические стимуляторы



**Рис. 7.17.** Коагулянтная активность тромбоцитов при тромбоцитопении потребления при ДВС-синдроме: 1 — ТЭГ плазмы, богатой тромбоцитами (донора); 2 — ТЭГ бестромбоцитарной плазмы донора; 3 — ТЭГ плазмы, богатой тромбоцитами (больной); 4 — ТЭГ бестромбоцитарной плазмы больной



**Рис. 7.18.** Вариант умеренного повышения коагулянтной активности тромбоцитов: 1 — ТЭГ плазмы, богатой тромбоцитами; 2 — ТЭГ бестромбоцитарной плазмы

или имеет место тромбоцитопения потребления, также ограничивающая возможности традиционных методов исследования тромбоцитов. Реальные гемостатические функции тромбоцитов при этом скрыты от оценки исследователя. Подобные условия, когда не используются традиционные методы или они не дают ожидаемую информацию, имеются при врожденных или наследственных формах тромбоцитопатии. Оценить участие тромбоцитов в процессе коагуляции и первичного гемостаза при ДВС-синдроме можно, сравнив их вклад в формирование фибринового тромба (рис. 7.19, 7.20).

Количественные характеристики этого процесса определяются путем вычисления тромбоэластографического коэффициента коагулянтной активности тромбоцитов (КАТ) по формуле:

$$\text{КАТ} = (ma - ma_1) / ma_1,$$

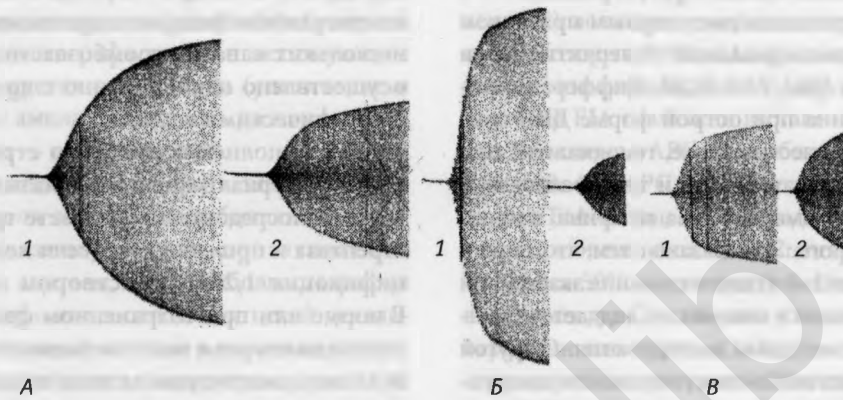
где  $ma$  — максимальная амплитуда ТЭГ плазмы;  $ma_1$  — максимальная амплитуда ТЭГ бестромбоцитарной плазмы.

У здоровых людей  $\text{КАТ} = 1,01$ , снижение этого показателя наблюдается при тромбоцитопатии любого генеза. При выраженной тромбоцитопении величина максимальной амплитуды обеих тромбоэластограмм может быть практически одинаковой и составлять примерно половину от величины нормальных показателей.

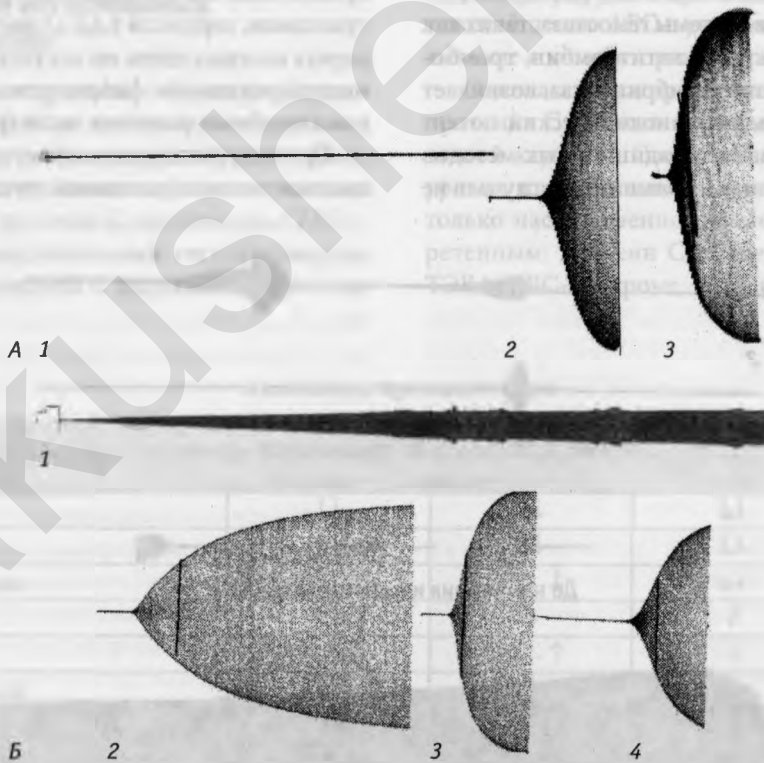
*Проба переноса по Raby (1974).* Главным показанием для проведения пробы переноса на тромбоэластографе является наличие прямой линии ( $r + k = \infty$ ) или выраженной хронометрической гипокоагуляции при исследовании образца крови или плазмы. Во всех других ситуациях, в том числе на фоне применения малых профилактических доз гепарина, когда имеются все этапы свертывания на записи тромбоэластограммы, проведение пробы переноса нельзя считать обоснованным. Самым важным показанием для использования пробы переноса являются состояния, связанные с развитием острой формы ДВС-синдрома (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами, септический

шок, геморрагический шок и т.д.). В результате перечисленных осложнений развивается так называемая коагулопатия потребления, характеризующаяся полной несвертываемостью крови из-за предшествующей массивной внутрисосудистой коагуляции фибриноге-

на, агрегации тромбоцитов и вторичного фибринолиза. Тромбоэластографическая картина при этом напоминает таковую при чрезмерной гепаринемии. Исходя из вышеизложенного, проба переноса может быть использована как дифференциально-диагностический



**Рис. 7.19.** Двойная тромбоэластография плазмы, богатой тромбоцитами (1), и бестромбоцитарной плазмы (2):  
 А — норма; Б — повышенная коагуляционная активность тромбоцитов (3,7 у.е.);  
 В — снижение коагуляционной активности тромбоцитов (0,12 у.е.)



**Рис. 7.20.** Проба переноса по Raby:

А: 1 — реальная гипокоагуляция у больной с острой формой ДВС-синдрома; 2 — ТЭГ донора; 3 — ТЭГ смеси плазмы донора и больной —  $(r+k)_{\text{донора}} > (r+k)_{\text{смеси}}$ ; Б: 1 — реальная гипокоагуляция исследуемой плазмы; 2 — донор; 3 — потенциальная гиперкоагуляция  $(r+k)_{\text{смеси}} / (2+k)_{\text{донора}} < 2$ ; 4 — гепаринемия  $(2+k)_{\text{смеси}} / (r+k)_{\text{донора}} > 1,5$

тест оценки причин гипокоагуляции. При укорочении параметра  $r + k$  смеси плазмы по сравнению с  $r + k$  донора с большой достоверностью подтверждается наличие в исследуемой пробе больного активного тромбина (ДВС-синдром). Степень укорочения характеризует вероятность этого состояния, и при укорочении  $r + k$  смеси в 1,5–2 раза считается достоверным признаком так называемой «потенциальной гиперактивности системы гемостаза» (рис. 7.19, 7.20). Дифференцировать наличие гепарина при острой форме ДВС-синдрома (при геморрагическом шоке, гемодиализе, при острой почечной недостаточности и т.д.) необходимо, даже если известна суммарная доза гепарина, введенная в организм больного. Это связано с тем, что, спустя даже короткое время (2–3 ч) после создания экзогенной гепаринемии, оставшийся гепарин не поддается оценке традиционными методами исследования. С другой стороны, при неэффективности купирования геморрагического шока и коагулопатии потребления ДВС-синдром может прогрессировать и способствовать усугублению потенциальной гиперактивности гемостаза.

**Проба со стрептазой.** В случаях острого течения ДВС-синдрома (фаза III) и глубокого дефицита (потребления) компонентов системы гемостаза, таких как факторы свертывания крови, антитромбин, тромбоциты и компоненты системы фибринолиза, возникает необходимость оценить фибринолитический потенциал крови. Использование традиционных методов исследования фибринолиза в большинстве случаев не

представляется возможным. Образцы крови больных представляют собой практически смесь плазмы и сыворотки крови в различных соотношениях.

Нами в подобных случаях используется тромбоэластографическая проба на плазминоген со стрептазой (по 100–200 ЕД на 1 пробу). Выполнение этого теста достаточно быстрое, а при наличии параллельных нескольких каналов тромбоэластографа может быть осуществлено одновременно с другими тромбоэластографическими тестами.

Для выполнения пробы со стрептазой пригоден любой материал (кровь или плазма), в которую вводится непосредственно в кювете тромбоэластографа стрептаза и производится (если необходимо) рекальцификация 1,29%-м раствором хлорида кальция. В норме или при сохраненном фибринолитическом потенциале крови после небольшого расширения (на 3–10 мм) амплитуды записи тромбоэластограммы наблюдается полное исчезновение колебаний пера самописца (рис. 7.21). Проба со стрептазой может использоваться для качественного анализа фибринолитического потенциала, для контроля эффективности применения ингибиторов фибринолиза (контрикал, трансамин, гордокс и т.д.). О достаточности дозы препарата можно судить по отсутствию или замедлению индуцированного фибринолиза при исследовании в аналогичных условиях теста (рис. 7.22).

При потреблении компонентов фибринолитической системы после образования сгустка и наличия записи



Рис. 7.21. Проба со стрептазой в норме:  
1 — донор; 2 — больной

До назначения ингибиторов протеаз



После введения ингибиторов протеаз (трансамча 500 мг в/в)

Рис. 7.22. Проба со стрептазой при назначении транексановой кислоты

тромбоэластограммы на ленте амплитуда не убывает длительное время или продолжает увеличиваться.

Для верификации пробы необходимо на следующем этапе поставить контрольное исследование активности используемого раствора стрептазы с донорской плазмой или кровью. При достаточной активности стрептазы отмечается быстрый фибринолиз в кювете тромбоэластографа, что соответствующим образом регистрируется самописцем (увеличение и затем уменьшение амплитуды вплоть до полного исчезновения записи — прямая линия).

Проба со стрептазой может быть также использована для контроля терапии тромболитиками, активирующими пламиноген или проактиваторы пламиногена. Мы считаем, что тромбоэластография может с успехом применяться как для целей детального изучения системы гемостаза в условиях клиники, так и в практических лечебных учреждениях для диагностики тромбофилического состояния, угрозы геморрагического диатеза и правильного контроля антикоагулянтной терапии.

### 7.5. Исследование естественных антикоагулянтов

Важнейшую роль в процессе лабораторной диагностики при подозрении на генетически обусловленную тромбофилию играет определение антигенного уровня и функциональной активности естественных антикоагулянтов — протеина С, протеина S, АТ III.

**Протеин С.** Функциональный тест для определения активности протеина С подразумевает его ак-

тивацию ядом змеи *Agkistrodon contortrix contrortrix* (Protac). Затем определяется способность активированного протеина С инактивировать FVa и FVIIIa, как правило, коагулометрически, реже — с помощью амидолитического теста.

Определение уровня протеина С (антигена протеина С) возможно с помощью различных методов, среди которых ИФА, RIA (радиоиммунный анализ), электроиммунный анализ (EIA). С помощью стандартного EIA возможно выявление всех форм протеина С, включая APC, некарбоксилированные формы протеина С и APC в комплексе с ингибитором. Как и любой EIA-метод, это исследование менее чувствительно к очень низким концентрациям протеина С. ELISA на 50% менее чувствительна к низким уровням протеина С, особенно у пациентов, получающих варфарин или другие ОАК. Данный феномен связан с неспособностью анти-PC-антител распознавать дез-...-карбоксипротеин С, образующийся при воз- действии ОАК.

Чувствительность RIA также недостаточна, так как моноклональные анти-протеин С-антитела в основном реагируют с активационным пептидом или с тяжелой цепью APC в участке, ответственном за связывание с ингибитором.

Оценка лабораторных результатов исследования протеина С должна проводиться с учетом клинической картины. Следует учитывать, что снижение уровня или активности протеина С может быть не только наследственно обусловленным, но и приобретенным: протеин С потребляется при тромбозе, ТЭЛА, ДВС-синдроме. Уровень антигена и функцио-

Таблица 7.7

Активность протеинов С и S

	Протеин С		Протеин S	
	Антиген	Активность	Антиген	Активность
Заболевания печени	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
ДВС-синдром	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Оральная контрацепция	N — ↓	N — ↓	↓↓	↓↓
Варфарин	↓↓	↓	↓	N — ↓
Беременность	N — ↑	N — ↑	↓	↓
Нефротический синдром	↑	↑	N — ↓	N — ↓
СКВ	N	↓	↓	N — ↑
Послеоперационный период	N — ↓	↓	↓	↑
Тромбоэмболические осложнения	↓	↓	N — ↓	N — ↓
Гестоз	↓	↓	↓	↓

N — нормальный уровень; ↑ — повышен; ↓ — снижен; ↓↓ — значительно снижен.



нальная активность возрастают во время беременности, приеме эстрогенов, нефротическом синдроме, ИБС. Отмечено, что функциональная активность протеина С растет при приеме даназола. В то же время уровень протеина С снижается при приеме оральных контрацептивов, гестозе и значительно снижается при ДВС-синдроме и заболеваниях печени. Часто у пациенток с СКВ функциональная активность протеина С снижена, несмотря на нормальный уровень антигена (табл. 7.7).

Крайне важно при этом отметить, что прежде, чем приступить к исследованию активности протеина С, необходимо исключить наличие ВА в плазме. Поскольку удлинение АЧТВ, свойственное ВА, может стать причиной неожиданной высокой активности протеина С при использовании коагулометрического метода исследования. Конечно же, в такой ситуации данные об активности протеина С недостоверны.

Следует учитывать, что уровень протеина С очень низкий (27–40 МЕ) у новорожденных и еще более снижен у плодов накануне родоразрешения. У 50% недоношенных новорожденных уровень протеина С составляет менее 20 МЕ/дл. В то же время уровень протеина С увеличивается почти на 4% каждые 10 лет после 30 лет.

В ряде случаев возникает необходимость в оценке активности протеина С на фоне приема оральных антикоагулянтов. Как правило, это пациенты с АФС, мутацией FV Leiden и другими патологическими состояниями, когда потенциально система протеина С изначально страдает.

Чтобы оценить уровень протеина С и/или его активность на фоне ОАК, пациенты должны получать стабильную оральную антикоагуляцию по крайней мере в течение 4 нед. В таких случаях лучше использовать коагулометрический метод, чем амидолитический, поскольку «Protas» не распознает декарбоксилитированные формы протеина С, образующиеся в результате эффекта ОАК.

Функциональная активность протеина С на фоне терапии ОАК значительно более снижена, чем антигенный уровень, вследствие присутствия декарбоксилитированных форм протеина С, которые, хотя и определяются иммунологически, функционально не активны. У пациентов, у которых отсутствует наследственный дефицит протеина С или другие нарушения в системе протеина С (как наследственные, так и приобретенные), функциональный уровень протеина С коррелирует с таковым протромбина или фактора X при исследовании коагулометрическим методом.

Уровень антигена протеина С менее 30 МЕ/дл редко наблюдается у стабильных пациентов, получающих рутинную антикоагуляцию ОАК. Снижение же антигенного и функционального уровня менее 20 МЕ/дл обычно свидетельствует в пользу наследственного дефицита.

С нашей точки зрения, для скрининговой оценки состояния системы протеина С весьма эффективен «парус»-тест, разработанный в нашей стране [Баркаган З.С., Мамот А.Г. и др., 2000]. Сущность теста заключается в глобальной оценке системы протеина С, точнее способности протеина С инактивировать факторы Va и VIIIa при экзогенном активировании протеина С ядом змеи-щитомордника (*Agkistrodon saxatilis*); в зарубежных аналогах теста в качестве активатора протеина С используется стандартный активатор из змеиного яда «Protas».

Отклонения в тесте могут указывать как на приобретенные, так и на генетически обусловленные дефекты APC-R как следствие мутации FV Leiden, АФС или других причин (дефицит протеинов С и S).

Преимущества теста в его высокой клинической информативности, воспроизводимости и доступности.

Мы в нашей практике включаем его в качестве скрининга у женщин с подозрением на тромбофилию (синдром потери плода, внутриутробная задержка роста плода, рецидивирующие тромбозы).

**Протеин S** является кофактором протеина С в энзиматическом расщеплении факторов Va и VIIIa. Лабораторный анализ протеина S осложняется присутствием двух форм протеина S в плазме: 40% протеина S представлено свободной его фракцией и функционирует как активный кофактор APC; 60% циркулирующего протеина S находится в связанном состоянии с комплемент-регулирующим C4b-связывающим протеином (C4bBP) и неактивно как кофактор.

Антигенный уровень общего протеина S исследуется методами Laurell (EIA), ELISA и двухпроекционного иммуноэлектрофореза; последний наиболее информативен для определения уровня связанного протеина S. Метод Laurell подразумевает использование поликлональных анти-протеин S сывороток, которые распознают и свободные, и связанные формы протеина S.

Поскольку уровень свободного протеина S является лучшим маркером повышенной предрасположенности к тромбозам, то в основном применяются методы измерения свободного протеина S. С этой целью наиболее часто применяется ELISA; при этом используются различные моноклональные антитела

против различных эпитопов свободного протеина S. Уровень свободного протеина S в норме у женщин обычно меньше, чем у мужчин.

Функциональное исследование кофакторной активности протеина S связано с определением его способности катализировать процесс ингибции активированным протеином Ca фактора Va. Однако этот метод не достоверен, если применяется на фоне терапии ОАК.

Уровень протеина S снижается при заболеваниях печени, беременности, гестозе, нефротическом синдроме, терапии эстрогенами и ОК. Уровень протеина S низкий у недоношенных детей и новорожденных, а также при ДВС-синдроме. При СКВ часто наблюдается снижение свободного протеина S и повышенный или нормальный уровень связанного протеина S. Такая же картина имеет место при ВИЧ-инфекции, циркуляции ВА, а также в послеоперационном периоде.

**Тромбомодулин.** Хотя уровень тромбомодулина является хорошим маркером эндотелиопатии, его определение пока осуществляется только в исследовательских целях с применением метода радиоиммунной диффузии, а с недавних пор — методом ELISA. Уровень тромбомодулина повышается при АФС, ДВС-синдроме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, коллагенозе, гемодиализе, сахарном диабете, гестозе (т.е. состояниях, при которых характерна эндотелиопатия). В ряде случаев возможны генетические дефекты тромбомодулина, обуславливающие повышенную склонность к тромбозам; однако ген тромбомодулина даже в условиях нормы обладает полиморфизмом, что затрудняет использование теста определения уровня тромбомодулина в широкой практике.

**Резистентность к активированному протеину С (APC-R).** Коагулометрический тест выявления APC-R основан на способности APC удлинять АЧТВ. При этом определяется АЧТВ-отношение между АЧТВ в присутствии и отсутствии экзогенно добавляемого APC. Если в плазме пациента факторы (в основном FVa) резистентны к протеолитическому расщеплению активированным протеином С, то это проявляется недостаточным удлинением АЧТВ в присутствии экзогенного APC и соответственно уменьшением АЧТВ-отношения, которое в норме составляет 2,4–4,0. Использование в процессе исследования FV-дефицитной плазмы повышает чувствительность метода.

Состояние APC-R является функциональным проявлением мутации FV Leiden, однако характерно и для других состояний (например, АФС, III триместр беременности). Поэтому выявление APC-R требует последующей ПЦР-диагностики мутации FV Leiden.

**Антитромбин III.** Исследование антитромбина III — одно из неперменных условий у пациентов с наследственным характером тромбозов в процессе диагностического поиска. Кроме того, исследование уровня и активности АТ III может дать ценную информацию и о его потреблении в процессе гепаринотерапии или при ДВС-синдроме.

Исследование АТ III включает определение уровня антигена и его функциональную способность связываться с гепарином и ингибировать тромбин. Определение антигена осуществляется методами Laurell, ELISA, RIA. Наиболее желательным методом является ELISA, поскольку на его результаты не оказывает влияние присутствие гепарина.

Функциональные методы включают амидолитический и коагулометрический. Коагулометрический метод — модифицированное тромбиновое время позволяет определить способность АТ III удлинять ТВ в присутствии гепарина. При этом в тестируемую плазму добавляется экзогенный тромбин и измеряется степень удлинения ТВ в присутствии гепарина. Важным условием для проведения исследования является отсутствие фибриногена в тестируемой плазме.

Уровень АТ III может быть значительно снижен (до 20%) при тяжелых заболеваниях печени и хронических гепатитах. При различных патологических состояниях и заболеваниях, сопровождающихся потерей белка, таких как нефротический синдром, энтеропатии, уровень АТ III также снижается. АТ III значительно снижается (вплоть до 15%) при болюсном введении больших доз гепарина, а также при ДВС-синдроме, ТЭЛА и ТГВ вследствие потребления. У новорожденных уровень АТ III также снижен. Во время беременности отмечается снижение уровня АТ III в III триместре и в первые дни послеродового периода. Уровень АТ III несколько повышается у женщин в постменопаузе.

**Кофактор гепарина II (НС II).** Подобно АТ III, способность НС II катализировать ингибцию тромбина в отсутствие гепарина невысока. В присутствии гепарина эта способность возрастает в 1000 раз. Концентрации гепарина, необходимые для катализа активности НС II, значительно выше, чем таковые для АТ III. Кроме того, в отличие от АТ III, инактивация фактора Ха кофактором гепарина II значительно слабее и не катализируется гепарином. Активность НС II помимо гепарина также почти в 1300 раз катализируется дерматансульфатом, который на активность АТ III не влияет. Поэтому при исследовании активности НС II антитромбин III должен быть удален из те-



стируемого образца либо проводится селективный катализ с использованием дерматансульфата в качестве активатора НС II (метод основан на двухступенчатом исследовании с помощью хромогенных субстратов). Тестируемая плазма смешивается с избытком тромбина и дерматансульфата. Остаточный тромбин затем измеряется с помощью тромбин-специфичных хромогенных субстратов.

Наследственные дефициты НС II ассоциируются со снижением функционального и антигенного уровней. Кроме того, уровень НС II повышается при приеме ОК и снижается при пересадке почки и ВИЧ-инфекции. С возрастом его уровень незначительно увеличивается.

**Ингибитор тканевого пути свертывания (ингибитор внешнего пути свертывания, ТФPI)** является естественным антикоагулянтным фактором, который в присутствии фактора Ха ингибирует фактор VIIa. Метод с использованием хромогенных субстратов, а также ELISA с успехом используются для определения активности ТФPI в плазме и уровня антигена. Уровень ТФPI в условиях заболеваний печени остается нормальным и повышается при гепаринотерапии и гиперхолестеринемии. В послеоперационном периоде и при ТТП его уровень снижается.

**Альфа<sub>2</sub>-макроглобулин.** Альфа<sub>2</sub>-макроглобулин чувствителен к ингибирующей активности протеиназ и формирует комплексы с тромбином, плазмином и калликреином, а также с другими протеиназами — эластазой, коллагеназой и катепсином D.

Альфа<sub>2</sub>-макроглобулин определяется с помощью метода хромогенных субстратов. Уровень  $\alpha_2$ -т значительно повышен у новорожденных и прогрессивно снижается с возрастом. Уровень его в норме выше у женщин, чем у мужчин. Патологическое повышение уровня  $\alpha_2$ -т имеет место при гидронефрозе и циррозе печени. В ответ на тромболитическую терапию уровень  $\alpha_2$ -т снижается. Значительное снижение функционального уровня  $\alpha_2$ -т отмечается при сепсисе и ДВС-синдроме. При этом при септическом шоке в большей степени снижается функциональная активность, нежели антигенный уровень.

## 7.6. Оценка фибринолитической системы

**Время лизиса сгустка цельной крови** — наиболее простой из всех фибринолитических скрининг-тестов, но очень мало информативный. В норме лизис сгустка происходит в течение 48 ч, однако при гиперфибринолизе он ускорен; риск геморрагии высок при укорочении времени лизиса менее 6 ч.

**Время лизиса разводимой цельной крови.** Кровь разводится 1:10 в холодном буфере для уменьшения внешних ингибиторов фибринолиза. Время лизиса менее 2 ч свидетельствует о гиперфибринолизе, а более 20 ч — о гипофибринолизе. Несмотря на то что метод позволяет оценить фибринолиз в более короткий временной промежуток, чем предыдущий, он также достаточно груб.

**Время лизиса эуглобулинового сгустка (ВЛЭС)** более информативно по сравнению с двумя предыдущими тестами, однако также не дает информации о причине нарушения в фибринолитической системе.

При интерпретации теста следует учитывать, что нормальный фибринолиз происходит достаточно медленно и, в зависимости от тест-системы, плотный сгусток в норме еще присутствует через 90 мин. Укорочение времени лизиса менее 30 мин свидетельствует о гиперфибринолизе. Удлинение времени лизиса может свидетельствовать о снижении уровня активатора плазминогена и повышении образования комплексов PA—PAI или, реже, о дефекте плазминогена.

Параметр ВЛЭС может применяться при заболеваниях печени, а также во время беременности, когда повышаются уровни плазминогена и фибриногена, а также PAI. Во время беременности ВЛЭС в норме укорачивается; также ВЛЭС укорачивается при дефиците FXIII.

В ряде случаев (в частности, при ДВС-синдроме) необходимо контрольное исследование со стрептокиназой с целью исключения ложных результатов и подтверждения, что нормальный уровень ВЛЭС не вызван отсутствием плазминогена, что может иметь место при подостром и остром ДВС-синдроме.

Тест также зависит от концентрации фибриногена. Если концентрация фибриногена меньше нормального уровня, то эуглобулиновые фракции могут формировать только небольшой сгусток, и в результате время лизиса может быть ложноукороченным.

Если же концентрация фибриногена высока (более 600 мг/дл), то время лизиса может удлиняться, так как фибриновый сгусток представляет собой увеличенный субстрат для плазмина. Таким образом, в случаях аномального уровня фибриногена необходимы альтернативные методы оценки фибринолиза.

**Другие методы исследования.** Наиболее информативны иммунологические исследования фибринолиза — электроиммунодиффузия (EIA), радиоиммунный метод (RIA), метод радиальной иммунодиффузии и твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), а также методы с использованием хромогенных

субстратов, которые позволяют непосредственно оценить уровни пламиногена, активаторов пламиногена (t-PA, u-PA) и ингибиторов активаторов пламиногена (PAI-1 и PAI-2).

Для тромбофилических состояний характерно повышение уровня PAI-1, снижение уровня и активности t-PA и уменьшение уровня пламиногена или его активности.

### 7.7. Выявление генетически обусловленных форм тромбофилии

Молекулярный анализ генетических дефектов гемостаза проводится с использованием метода ПЦР.

Основные этапы выявления генетических дефектов гемостаза включали:

- ◆ выделение ДНК;
- ◆ амплификацию (методом ПЦР);
- ◆ рестрикцию.

Этот метод амплификации ДНК *in vitro* обеспечивает выявление даже незначительных изменений в генах. Принцип ПЦР заключается в циклической денатурации с образованием матричных цепей, гибридизации олигонуклеотидов, комплементарных синтезируемой ДНК и называемых праймерами.

**Определение мутации MTHFR C677T человека методом ПЦР.** Мутация C677T в гене MTHFR человека представляет собой замену остатка цитозина в положении 677 на остаток тимина.

В результате мутации изменяется последовательность аминокислот полипептидной цепи фермента, что делает его термолabileм, приводит к дефициту цитоплазматической MTHFR и повышению уровня гомоцистеина в плазме крови из-за подавления его метаболизма. С помощью ПЦР у обследуемого пациента производится амплификация участка ДНК, изменяемого под действием мутации. При этом содержание амплифицируемого фрагмента ДНК в пробе

увеличивается приблизительно в  $10^8$  раз по сравнению с исходным. Процесс амплификации совершается при повторных циклах температурной денатурации ДНК, отжига олигонуклеотидных праймеров на комплементарных последовательностях ДНК и последующей достройке полинуклеотидных цепей с этих праймеров термостабильной ДНК-полимеразой. Мутация C677T приводит к образованию нового сайта рестрикции для рестриктазы HinfI. Поэтому рестриктаза может расщеплять в этом месте мутантный, но не нормальный продукт ПЦР. По окончании ПЦР образовавшийся фрагмент ДНК инкубируют с рестриктазой HinfI и продукты реакции анализируют электрофорезом в агарозном геле. При наличии мутации обнаруживают образование двух низкомолекулярных полос, образовавшихся под действием фермента. При этом полное расщепление продукта ПЦР свидетельствует о наличии в анализируемой ДНК гомозиготной формы мутации C667T, а частичное — гетерозиготной.

Продукты ПЦР становятся видимыми в 3%-м агарозном геле после прокрашивания бромистым этидием благодаря их флюоресценции в ультрафиолетовом свете. В результате ПЦР (38 циклов) образуется фрагмент ДНК длиной 205 нуклеотидных пар. Инкубация продукта ПЦР с рестриктазой HinfI не сопровождается его расщеплением при отсутствии мутации C677T (дорожки 2 и 5, рис. 7.23), полное расщепление с образованием фрагментов ДНК длиной 116 и 79 пар нуклеотидов (дорожка 8) происходит при наличии гомозиготной формы мутации, а при гетерозиготной мутации — частичное расщепление (дорожки 1, 3, 4, 6, 7, 9).

**Определение мутации в гене FV Leiden свертывающей системы крови методом ПЦР.** Мутация Leiden в гене фактора V представляет собой замену остатка аденина в положении 1691 на остаток тимина. В результате мутации происходит замена Arg506→Gln в полипептидной цепи фактора V. С помощью ПЦР амплифицируется участок исследуемой ДНК, измененный под действием мутации. Мутация

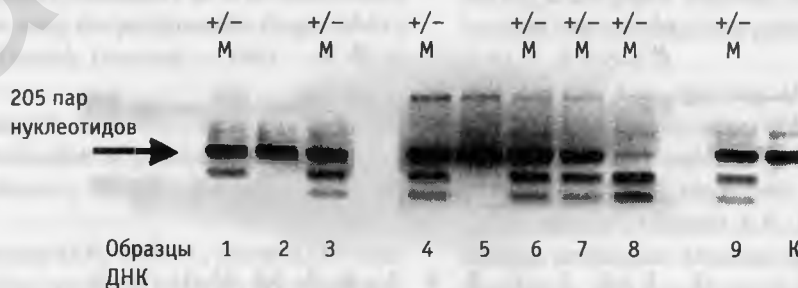


Рис. 7.23. Молекулярный анализ мутации MTHFR C677T

Leiden нарушает сайт рестрикции для рестриктазы MnlI. Поэтому рестриктаза может расщеплять в этом месте нормальный, но не мутантный продукт ПЦР. По окончании ПЦР образовавшийся фрагмент ДНК инкубируют с рестриктазой MnlI. При отсутствии мутации после электрофореза обнаруживают две низкомолекулярные полосы, образовавшиеся под действием фермента. Полная устойчивость продукта ПЦР к рестриктазе свидетельствует о наличии в анализируемой ДНК гомозиготной мутации, а частичная — гетерозиготной формы.

Продукты ПЦР обнаруживаются в 3%-м агарозном геле после прокрашивания бромистым этидием по флюоресценции в ультрафиолетовом свете. При проведении ПЦР в пробах, содержащих ДНК человека, образуется фрагмент ДНК длиной 205 нуклеотидных пар. Инкубация продукта ПЦР с рестриктазой MnlI сопровождается его полным расщеплением при отсутствии мутации Leiden. Расщепление отсутствует при наличии гомозиготной формы (дорожки 3 и 5, рис. 7.24), при гетерозиготной форме мутации — частичное расщепление (дорожки 7 и 13).

**Определение мутации G20210A в гене протромбина методом ПЦР.** Мутация G20210A представляет собой замену остатка гуанина в положении 20210 на остаток аденина, локализованного в его концевой неко-

дирующей части. В результате мутации не изменяется последовательность аминокислот полипептидной цепи протромбина, однако увеличивается стабильность его мРНК, что сопровождается повышением уровня синтеза протромбина и его концентрации в плазме крови. Мутация G020210A нарушает в ПЦР-продукте искусственный сайт рестрикции для рестриктазы TaqI, недостающие нуклеотиды которого вводятся в ПЦР-продукт с помощью одного из праймеров. Поэтому рестриктаза может расщеплять в этом месте нормальный, но не мутантный амплифицированный фрагмент ДНК. При наличии гомозиготной мутации исходный продукт ПЦР не расщепляется ферментом. Полное расщепление продукта ПЦР свидетельствует об отсутствии мутации G20210A в анализируемой ДНК, а частичное — гетерозиготной формы мутации (рис. 7.25).

Продукты ПЦР обнаруживают в 4%-м агарозном геле после прокрашивания бромистым этидием по флюоресценции в ультрафиолетовом свете.

Хотя в мировой практике описывается гомозиготная форма мутации G20210A, нами были выявлены преимущественно гетерозиготные формы.

Инкубация продукта ПЦР с рестриктазой TaqI сопровождается его полным расщеплением при отсутствии мутации, частичным — при наличии гетерозиготной мутации (дорожки 1, 4 и 8).

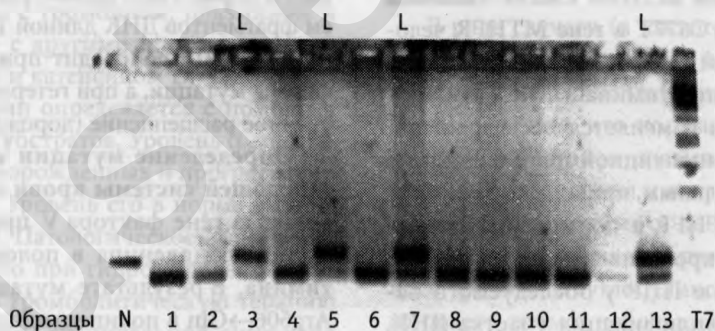


Рис. 7.24. Молекулярный анализ мутации FV Leiden (1991G-A)

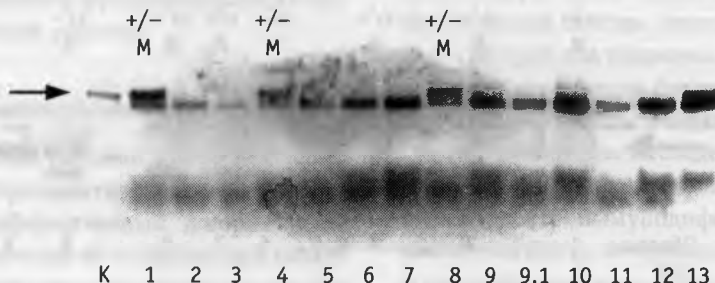


Рис. 7.25. Молекулярный анализ мутации G20210A

В процессе ПЦР-диагностики полиморфизма GPIa используются рестриктаза HinfI, GPIIa 1565T/C — MspI, фибриногена 455G/A и рецептора ангиотензина II типа I 1166A/C — HaeIII, PAI-1 675 4G/5G — Bsc4I.

## Литература

- Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск, 1980. — 313 с.
- Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед-АО, 1999. — 224 с.
- Баркаган З.С., Макаров В.А., Лычев В.Г. и др. Новые методы диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром): Метод. рекомендации. — М., 1989. — 23 с.
- Макаров В.А. Разработка новых методов диагностики и лечения нарушений гемостаза // Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза / Под ред. А.И. Воробьева, З.С. Баркагана. — Барнаул, 2000. — С. 35–38.
- Baker W.F. Jr. Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: a clinician's point of view // Semin. Thromb. Hemost. — 1989. — V. 15. — P. 1–57.
- Bertina R.M., Koeleman B.P.C., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // Nature. — 1994. — V. 369. — P. 64–67.
- Bick R.L. Disseminated intravascular coagulation: pathophysiological mechanisms and manifestations // Semin. Thromb. Hemost. — 1998. — V. 24 (1). — P. 3–18.
- Bounameaux H., de Moerloose P., Perrier A., Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism — an overview // J. Thromb. Haemost. — 1994. — V. 71. — P. 1–6.
- Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B., Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update // J. Thromb. Haemost. — 1996. — V. 74. — P. 1185–1190.
- Bruhn H.D., Conard J., Mannucci M. et al. Multicentric evaluation of a new assay for prothrombin fragment 1+2 determination // J. Thromb. Haemost. — 1992. — V. 68. — P. 413–417.
- Comp P.C., Doray D., Patton D., Esmon C.T. An abnormal plasma distribution of protein S occurs in functional protein S deficiency // Blood. — 1986. — V. 67. — P. 504–508.
- Comp P.C., Thurnau G.R., Welsh J., Esmon C.T. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy // Blood. — 1986. — V. 68. — P. 881–885.
- D'Angelo A., Viganò-D'Angelo S., Esmon C.T., Comp P.C. Acquired deficiency of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation // J. Clin. Invest. — 1988. — V. 81. — P. 1445–1454.
- de Ronde H., Bertina R.M. Laboratory diagnosis of APC resistance: a critical evaluation of the test and the development of diagnostic criteria // J. Thromb. Haemost. — 1994. — V. 72. — P. 880–886.
- Derra J. D-dimer. — Italy, Grafica Briantea, 2005. — 59 p.
- di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review // J. Thromb. Haemost. — 2007. — V. 5 (2). — P. 296–304.
- Elias A., Aptel I., Hue B. et al. D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays // J. Thromb. Haemost. — 1996. — V. 76. — P. 518–522.
- Elias A., Bonfils S., Daoud-Elias M. et al. Influence of long term oral anticoagulants upon prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complex and D-dimer levels in patients affected by proximal deep vein thrombosis // J. Thromb. Haemost. — 1993. — V. 69. — P. 302–305.
- Exner T., Murray B., Chong B.H., Chestnann C.N. Improved APC resistance method based on a Russell viper venom clotting test // J. Thromb. Haemost. — 1995. — V. 73. — P. 119.
- Faioni E.M., Boyer-Neumann C., Franchi F. et al. Another protein S functional assay is sensitive to resistance to activated protein C // J. Thromb. Haemost. — 1994. — V. 72. — P. 648.
- Freyburger G., Triffaud H., Labrousse S. et al. D-dimer strategy in thrombosis exclusion. A gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis on pulmonary embolism: 8 DD methods compared // J. Thromb. Haemost. — 1998. — V. 79. — P. 32–37.
- García de Frutos P., Alim R.I.M., Hardig Y. et al. Differential regulation of a and b chains of C4b-binding protein during acute-phase response resulting in stable plasma levels of free anticoagulant protein S // Blood. — 1994. — V. 84. — P. 815–822.
- Greenberg C.S., Hursting M.J., Macik B.G. et al. Evaluation of preanalytical variables associated with measurement of prothrombin fragment 1,2 // Clin. Chem. — 1994. — V. 40. — P. 1962–1969.
- 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. — V. 2. — P. 1211–1214.

- Hellgren M., Svensson P.J., Dahlback B.* Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — V. 173. — P. 210–213.
- Hubbard A.R.* Standardisation of protein S in plasma: calibration of the 1st International Standard // *J. Thromb. Haemost.* — 1997. — V. 78. — P. 1237–1241.
- Iversen L.H., Thorlacius-Ussing O.* Short-time stability of markers of coagulation and fibrinolysis in frozen plasma // *Thromb. Res.* — 1996. — V. 81. — P. 253–261.
- Janssen M.C.H., Heebels A.E., de Metz M. et al.* Reliability of five rapid D-dimer assays compared to ELISA in the exclusion of deep venous thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* — 1997. — V. 72. — P. 262–266.
- Jorquera J.I., Montoro J.M., Angeles Fernandez M. et al.* Modified test for activated protein C resistance // *Lancet.* — 1994. — V. 344. — P. 1162–1163.
- Laffan M.A., Manning R.* The influence of factor VIII on measurement of activated protein C resistance // *Blood Coag. Fibrinol.* — 1996. — V. 7. — P. 761–765.
- Lane D.A., Mannucci P.M., Bauer K.A. et al.* Inherited thrombophilia: Part 1 // *J. Thromb. Haemost.* — 1996. — V. 76. — P. 651–662.
- Lane D.A., Mannucci P.M., Bauer K.A. et al.* Inherited thrombophilia: Part 2 // *J. Thromb. Haemost.* — 1996. — V. 76. — P. 824–834.
- Lawrie A.S., Lloyd M.E., Mohamed F. et al.* Assay of protein S in systemic lupus erythematosus // *Blood Coag. Fibrinol.* — 1995. — V. 6. — P. 322–324.
- Le D.T., Greengard J.S., Mujumdar V., Rapaport S.I.* Use of a generally applicable tissue factor-dependent factor V assay to detect activated protein C-resistant factor Va in patients receiving warfarin and in patients with a lupus anticoagulant // *Blood.* — 1995. — V. 85. — P. 1704–1711.
- Lee A.Y., Ginsberg J.S.* The role of D-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism // *Curr. Opin. Pulmon. Med.* — 1997. — V. 3. — P. 275–279.
- Legnani C., Pancani C., Palareti G. et al.* Comparison of new rapid methods for D-dimer measurement to exclude deep vein thrombosis in symptomatic outpatients // *Blood. Coag. Fibrinol.* — 1997. — V. 8. — P. 296–302.
- Leroy-Matheron C., Gouault-Hettmann M.* Influence of conditions of blood sampling on coagulation activation markers (prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin complexes and D-dimers) measurements // *Thromb. Res.* — 1994. — V. 74. — P. 399–407.
- Malm J., Laurell M., Dahlback B.* Changes in the plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception // *Brit. J. Haematol.* — 1988. — V. 68. — P. 437–443.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — V. 4 (2). — P. 295–306.
- Muller-Berghaus G.* Pathophysiology of generalized intravascular coagulation // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1977. — V. 3. — P. 209–246.
- Muller-Berghaus G.* Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation: dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1989. — V. 15. — P. 58–87.
- Muller-Berghaus G., Madlener K., Blomback M., ten Gate J.W. (eds).* DIC: Pathogenesis, Diagnosis and Therapy of Disseminated Intravascular Fibrin Formation. — Amsterdam: P. Elsevier, 1993.
- Nieuwenhuizen W.* A reference material for harmonization of D-dimer assays; SSC Communication // *J. Thromb. Haemost.* — 1997. — V. 77. — P. 1031–1033.
- Oiivieri O., Friso S., Manzato F. et al.* Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives // *Brit. J. Haematol.* — 1995. — V. 91. — P. 465–470.
- Preda L., Tripodi A., Valsecchi C. et al.* A prothrombin time-based functional assay of protein S // *Thromb. Res.* — 1990. — V. 60. — P. 19–32.
- Rossi E., Gatti L., Guarneri D. et al.* Functional protein S in women with lupus anticoagulant inhibitor // *Thromb. Res.* — 1992. — V. 65. — P. 253–262.
- Schjetlein R., Wisloff F.* An evaluation of two commercial test procedures for the detection of lupus anticoagulant // *Amer. J. Clin. Pathol.* — 1995. — V. 103. — P. 108–111.
- Simioni P., Gavasso S., Luni S. et al.* A protein S functional assay yields unsatisfactory results in patients with activated protein C resistance // *Blood Coag. Fibrinol.* — 1995. — V. 6. — P. 286–287.
- Simioni P., Scarano L., Gavasso S. et al.* Prothrombin fragment 1+2 and thrombin-antithrombin complex levels in patients with inherited APC resistance due to factor V Leiden mutation // *Brit. J. Haematol.* — 1996. — V. 92. — P. 435–441.
- Sletnes K., Graven K., Wisloff F.* Preparation of plasma for the detection of lupus anticoagulants and antiphospholipid antibodies // *Thromb. Res.* — 1992. — V. 66. — P. 43–53.
- Suzuki K., Nishioka J.* Plasma protein S activity measured using Protac, a snake venom derived activator of protein C // *Thromb. Res.* — 1988. — V. 48. — P. 241–251.
- Triplett D.A., Brandt J.T., Maas R.L.* The laboratory heterogeneity of lupus anticoagulants // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1985. — V. 109. — P. 946–951.
- Tripodi A., Chantarangkul V., Bottasso B., Mannucci P.M.* Poor comparability of prothrombin fragment

1+2 values measured by two commercial ELISA methods: influence of different anticoagulants and standards // *J. Thromb. Haemost.* — 1994. — V. 71. — P. 605–608.

*Tripodi A., Negri B., Bertina R.M., Mannucci P.M.* Screening of the FV: Q506 mutation. Evaluation of thirteen plasma-based methods for their diagnostic efficacy in comparison with DNA analysis // *J. Thromb. Haemost.* — 1997. — V. 77. — P. 436–439.

*Trossaert M., Conard J., Horellou M.H. et al.* Modified APC-resistance assay for patients on oral anticoagulants // *Lancet.* — 1994. — V. 344. — P. 1709.

*van de Waart P., Preissner K.T., Bechtold J.R., Muller-Berghaus G.* A functional test for protein S activity in plasma // *Thromb. Res.* — 1987. — V. 48. — P. 427–437.

*Varadi K., Moritz B., Lang H. et al.* A chromogenic assay for activated protein C resistance // *Brit. J. Haematol.* — 1995. — V. 90. — P. 884–889.

*Veitl M., Hamwi A., Kurturan A. et al.* Comparison of four rapid D-dimer tests for diagnosis of pulmonary embolism // *Thromb. Res.* — 1996. — V. 82. — P. 399–407.

*Wiesel M.-L., Charmantier J.-L., Freyssinet J.-M. et al.* Screening of protein S deficiency using a functional assay in patients with venous and arterial thrombosis // *Thromb. Res.* — 1990. — V. 58. — P. 461–468.

*Wolf M., Boyer-Neumann C., Martinoli J.L. et al.* A new functional assay for human protein S activity using activated factor V as substrate // *J. Thromb. Haemost.* — 1989. — V. 62. — P. 1144–1145.

Артериальные тромбозы — редкие осложнения беременности, но они сопровождаются высоким риском как для матери, так и для плода. Основными участниками патогенеза артериальных тромбозов являются коагуляционный каскад, клеточные элементы крови (активация и агрегация тромбоцитов), эндотелий и процессы воспаления.

Центральную роль в поддержании сосудистого гомеостаза играет эндотелий. Он представляет собой высокоспециализированный, метаболически активный монослой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосуда. Долгое время эндотелий рассматривали лишь как пассивный разделительный барьер между кровью, циркулирующей в сосудах, и тканями, однако данные, полученные в результате подробного изучения его строения и функций, потребовали коренного пересмотра такого подхода.

Эндотелий тонко реагирует как на провоспалительные, так и на противовоспалительные сигналы, регулирует множество биологических процессов, включая сосудистый тонус, коагуляцию и тромбообразование, воспалительные и иммунные реакции, репарацию и целый ряд метаболических реакций организма. Являясь одной из основных мишеней цитокинов, сами эндотелиальные клетки вырабатывают широкий спектр цитокинов, факторов роста, вазоактивных медиаторов (табл. 8.1).

В норме антикоагулянтная и антитромботическая способность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Однако под действием повреждающих факторов изменяется фенотип эндоте-

лиального слоя и проявляется его прокоагулянтная активность. Повреждение эндотелия может быть результатом воздействия различных стимулов, включая механическую травму сосудов, провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), эндотоксины и другие компоненты клеточной стенки бактерий, атерогенные стимулы (ЛПНП, гомоцистеин), иммунные комплексы.

Впервые понятие «эндотелиальная дисфункция» было предложено в 1960 г. Willims-Kretschmer для обозначения морфологических изменений эндотелия при различных патологических процессах. Rober в 1988 г. определил термин «эндотелиальная дисфункция» как изменение экспрессии генов в ответ на различные стимулы, что приводит к изменению функциональных свойств эндотелия. В дальнейшем ведущая роль эндотелиальной дисфункции была доказана специалистами различных медицинских специальностей для многих заболеваний. С иммунологической точки зрения ее характеризовали как активацию продукции цитокинов, молекул адгезии; с точки зрения патологии гемостаза эндотелиальная дисфункция характеризовалась нарушением баланса антитромботической и протромботической активности; долгое время нарушение функций эндотелия рассматривалось лишь в концепции изменения сосудистого тонуса вследствие неадекватной продукции простаглицлина и NO. На сегодняшний день, когда очевидна взаимосвязь процессов воспаления, коагуляции и иммунного ответа, необходимо комплексно подходить к проблеме эндотелиальной дисфункции как процессу, лежащему в основе патогенеза многих заболеваний, к процессу,



Таблица 8.1

Функции эндотелия	
Свойства эндотелия	Медиаторы
Сосудистый тонус: вазоконстрикция	Эндотелин-1 (ЕТ-1) Тромбоксан А2 (ТхА2) Простагландины (PGH2) Ангиотензин II (АТ II) Кислородные радикалы
вазодилатация	NO Простациклин (PGI2) Брадикинин Эндотелиальный фактор гиперполяризации
Антитромботические свойства	Отрицательно заряженные холин-содержащие фосфолипиды NO, PGI2 Экто-АДФаза
Прокоагулянтные/проагрегантные свойства	Тканевый фактор (TF) Рецепторы тромбина (PARs) Поверхность для формирования протромбиназного комплекса Связывание факторов IXa, VIIa, BMK vWF, фибриноген, другие компоненты субэндотелиального матрикса
Антикоагулянтные свойства	Гепаран-, дерматан-сульфаты / антитромбин III (АТ III) Тромбомодулин Протеин S Рецептор протеина C / APC (EPCR) Ингибитор тканевого фактора (TFPI)
Антифибринолитические свойства	Активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа (t-PA, u-PA) Рецепторы t-PA, u-PA (t-PAR, u-PAR) Рецепторы плазминогена
Профибринолитические свойства	Ингибиторы активатора фибринолиза (PAI-1, PAI-2, PAI-3) Ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (TAFI)
Пролиферация гладкомышечных клеток: стимуляция	Эндотелин-1 Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) Фактор роста фибробластов Инсулиноподобный фактор роста АТ II Цитокины
угнетение	NO, PGI2, TGF- $\beta$ Гепарансульфат
Ангиогенез	Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)
Барьерно-транспортная функция	Рецепторы эндоцитоза Поверхностный клеточный гликокаликс Межклеточные контакты
Воспаление	
Провоспалительные свойства:	КМА (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1) Хемоаттрактанты (IL-8, MCP-1), PAF PARs АТ II, ЕТ-1 Взаимодействие с ЛПС, окисленными ЛПНП
Противовоспалительные свойства:	Цитокины (TGF- $\beta$ , IL-10, IL-1Ra, IL-13) NO ЛВП, ненасыщенные жирные кислоты

Продолжение ⇨

Окончание табл. 8.1

Свойства эндотелия	Медиаторы
Синтез компонентов соединительной ткани	Коллаген, фибронектин, тромбоспондин, ламинин, хондроитин-, дерматан- и гепарансульфат
Регуляция метаболических процессов	ЛПНП-рецепторы Липопротеинлипаза АПФ

который нельзя рассматривать в рамках только одной болезни или медицинской специальности.

Интактный эндотелий обладает антиагрегантной и антикоагулянтной активностью. Эндотелиальная поверхность препятствует агрегации тромбоцитов, ограничивает формирование тромбоцитарных агрегатов в пределах поврежденных тканей. Это достигается благодаря следующим механизмам: 1) эндотелий представляет собой отрицательно заряженную поверхность, отталкивающую одноименно заряженные тромбоциты; 2) эндотелий постоянно секретирует вазодилататоры (NO и простаглицлин), которые способны ингибировать адгезию и агрегацию тромбоцитов; 3) на эндотелии экспрессируется ADРаз — фермент, разрушающий ADP, который выделяется активированными тромбоцитами; таким образом, ограничивается его вовлечение в состав тромба.

При повреждении эндотелия его поверхность из антитромботической превращается в протромботическую. Происходит обнажение проадгезивной поверхности субэндотелиального матрикса, компоненты которого (прежде всего коллаген, vWF) участвуют в адгезии и агрегации тромбоцитов и способствуют образованию тромбоцитарных сгустков.

Поврежденный эндотелий экспрессирует тканевый фактор, который является мощным инициатором коагуляции (по внутреннему пути) и регулятором воспалительного ответа. Поверхность эндотелия и тромбоцитов непосредственно принимает участие в генерации тромбина. При активации эндотелиальных клеток и тромбоцитов на их поверхности происходит экспрессия положительно заряженных фосфолипидных молекул (фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина), обладающих высоким прокоагулянтным потенциалом. Они участвуют в связывании факторов IX, IXa, X, Xa, V, VIII и способствуют образованию протромбиназного комплекса и тромбина, который является важнейшим активатором тромбоцитов. Поврежденный эндотелий обладает фибрин-связывающей способностью. Установлено, что при связывании фибрина с эндотелием активируется адгезия лейкоцитов и ингибируется синтез простаглицлина.

В норме эндотелий обладает профибринолитической активностью. Это связано с экспрессией на его поверхности активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типа (t-PA, u-PA), а также их рецепторов (t-PAR, u-PAR). Активаторы плазминогена являются сериновыми протеазами, они катализируют превращение плазминогена в плазмин.

Экспрессия t-PA ограничена эндотелием микросудистого русла. От скорости его выделения из сосудистой стенки зависит интенсивность лизиса тромба.

К антифибринолитическим факторам, экспрессируемым на поверхности эндотелия, относится ингибитор активатора плазминогена (PAI-1). В норме основным источником PAI-1 служит печень и в меньшей степени эндотелий. Однако под действием таких агентов, как эндотоксин, провоспалительные цитокины, тромбин, синтез PAI-1 в эндотелии значительно повышается.

Эндотелий участвует в регуляции основных естественных антикоагулянтных факторов: антитромбина III, ингибитора тканевого фактора (ингибитора внешнего пути свертывания) TFPI, антикоагулянтного пути протеина С. Антитромбин III в норме взаимодействует с гликозаминогликанами (гепарансульфатом) на поверхности эндотелия, что приводит к конформационным изменениям молекулы антитромбина III, повышению его сродства к факторам свертывания крови и к увеличению в несколько тысяч раз степени их ингибиции. Важно отметить, что, помимо антикоагулянтных свойств, гепарансульфат регулирует проницаемость сосудов, предотвращая процессы экссудации. В процессе воспаления происходит отщепление протеогликанов от поверхности эндотелиоцитов под действием эластазы активированных нейтрофилов, протеаз Т-лимфоцитов и активированных тромбоцитов.

Эндотелий представляет собой основную поверхность, где происходит активация пути протеина С. Путь протеина С — важнейший компонент антикоагулянтной системы организма, он включает в свой состав тромбомодулин (ТМ), расположенный на эндотелиальной поверхности, протеин С и S, эндотелиальные рецепторы протеина С и активированного протеина С (APC) — EPCR.

Эндотелиальные клетки служат источником целого ряда биологически активных веществ, принимающих участие в регуляции сосудистого тонуса в норме и в условиях различных патологических процессов. К ним прежде всего относятся NO, простаглицлин, эндотелиальный релаксирующий фактор.

NO участвует в регуляции сосудистого тонуса, контролирует процессы воспаления и коагуляции. За счет снижения внутриклеточного содержания кальция NO ингибирует экспрессию P-селектина и предотвращает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов. Кроме того, NO препятствует активации гликопротеина IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов и, следовательно, снижает их способность к агрегации. NO обладает антиоксидантными свойствами, ингибируя образование свободных радикалов кислорода и окисленных липопротеинов. NO участвуют в процессах репарации сосудов. Он является ингибитором миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и предотвращает образование неointимы в условиях сосудистых повреждений. Такие свойства NO определяют его значительный антиатерогенный потенциал. Так, снижение активности NO, проявляющееся в нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации, обнаруживается у людей с гиперхолестеринемией еще задолго до появления структурных изменений сосудистой стенки по данным ангиографии [Cooke et al., 1991].

Простаглицлин участвует в регуляции тонуса в основном на уровне микрососудистого русла, однако более значительное влияние простаглицлин оказывает на функции тромбоцитов. В условиях эндотелиальной дисфункции наблюдается нарушение синтеза простаглицлина и активация экспрессии мощнейшего вазоконстриктора эндотелина-1. При различных патологических состояниях, связанных с эндотелиальной дисфункцией, в частности при атеросклерозе в результате снижения содержания NO эффекты ET-1 не ингибируются, что способствует усилению вазоконстрикции. ET-1 обладает рядом провоспалительных свойств, проявляя цитокиновую активность. Так, ET-1 активирует адгезию и дегрануляцию лейкоцитов, синтез цитокинов в мононуклеарных клетках, продукцию IL-6 и факторов роста в эндотелии. Кроме того, ET-1 стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и может принимать участие в формировании атеросклеротической бляшки.

Таким образом, понятие эндотелиальной дисфункции отражает генерализованное нарушение всех его функций, что сопровождается нарушением регуляции сосудистого тонуса и проницаемости, увеличением

прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической и провоспалительной активности эндотелиального слоя.

Активации и агрегации тромбоцитов принадлежит одна из главных ролей в развитии атеротромбоза. В условиях повреждения эндотелия при атеросклерозе происходит обнажение прокоагулянтной поверхности субэндотелиального матрикса, которая содержит различные компоненты, включая коллаген, vWF, витронектин, ламинин, тромбоспондин, обеспечивающие адгезию и активацию тромбоцитов. VWF связывается с гликопротеином Ib/IX на поверхности тромбоцитов, обуславливая их адгезию; кроме того, vWF является белком острой фазы воспалительного ответа и служит маркером повреждения сосудов при воспалении vWF. Под действием различных стимулов, активирующих тромбоциты по кальций-зависимому механизму, происходит увеличение экспрессии мембранных рецепторов тромбоцитов — гликопротеина IIb/IIIa, который обладает способностью связываться с фибриногеном, витронектином, vWF, фибронектином. Это взаимодействие лежит в основе образования межтромбоцитарных связей, формирования и ректракции тромбоцитарного тромба.

Активация тромбоцитов может происходить также и непосредственно под влиянием провоспалительных медиаторов — например, фактора активации тромбоцитов (PAF). Экспрессия фосфолипидов на поверхности активированных тромбоцитов способствует образованию теназного и протромбиназного комплекса. Это приводит к генерации большого количества тромбина, который является мощнейшим агонистом тромбоцитов. Под воздействием эндотоксина и цитокинов происходит активация тромбоцитов и выброс стимуляторов агрегации и вазоконстрикторных факторов (адреналина, АДФ, серотонина, TxA2).

В последнее время произошли существенные изменения во взглядах на механизмы межклеточного взаимодействия. Традиционно рассматривались только взаимодействия между одинаковыми типами клеток. Благодаря бурному развитию молекулярной биологии были открыты новые классы рецепторов адгезии, что позволило выявить природу сложных межклеточных взаимоотношений и расширить представления об их функции и участии в различных патологических процессах.

Важную роль в регуляции процессов коагуляции и воспаления играют взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов. Активированные тромбоциты экспрес-

сируют на своей поверхности Р-селектины, в норме хранящиеся в  $\alpha$ -гранулах. Р-селектины обеспечивают связывание активированных тромбоцитов с моноцитами, ПЯЛ и некоторыми Т-лимфоцитами. Впервые увеличение экспрессии Р-селектина на тромбоцитах *in vivo* и наличие циркулирующих тромбоцитов, связанных с моноцитами, было показано во время операций с использованием аппаратов искусственного кровообращения. Повышение уровня Р-селектина и агрегатов тромбоцитов с лейкоцитами также было выявлено у пациентов с септическим шоком, с нестабильной стенокардией.

В области геморагий происходит вовлечение лейкоцитов в состав тромбоцитарных агрегатов. Тромбоцит-лейкоцитарные взаимодействия включают процессы связывания, активации и прочной адгезии. Р-селектин тромбоцитов связывается с рецептором PSGL-1, постоянно экспрессируемым на поверхности лейкоцитов. Р-селектин, взаимодействуя одновременно с рецепторами на лейкоцитах и на эндотелии, выступает в роли моста, обеспечивающего доставку лейкоцитов к сосудистой стенке. Это способствует вовлечению лейкоцитов в состав тромбоцитарных агрегатов и миграции лейкоцитов через эндотелиальный слой. Кроме того, Р-селектины опосредуют передачу внутриклеточного сигнала и участвуют в регуляции экспрессии многих провоспалительных медиаторов. При взаимодействии Р-селектинов на активированных тромбоцитах с лейкоцитами в последних индуцируется транслокация фактора NF- $\kappa$ B в ядро, вследствие чего увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ) и хемоаттрактантов (IL-8, MCP-1). Благодаря адгезии активированных лейкоцитов к тромбоцитам повышается продукция таких факторов, как цитокины, TF, и активируется как система гемостаза, так и воспалительный ответ.

Различные факторы роста, выделяемые активированными тромбоцитами вследствие разрушения  $\alpha$ -гранул, регулируют процессы клеточной пролиферации. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF platelet-derived growth factor) способствует пролиферации гладкомышечных клеток и играет важную роль в развитии атеросклероза.

**Взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции.** Процессы воспаления и коагуляции тесно связаны между собой и играют ключевую роль в развитии многих заболеваний. Активация свертывающей системы в ответ на воспаление служит защитным механизмом с целью ограничения участка повреждения тканей и предупреждения дальнейшего распро-

странения патогенного фактора в организме. В случае системного воспаления этот механизм теряет свое адаптивное значение. Так, при атеросклерозе наблюдается постоянная экспрессия провоспалительных цитокинов макрофагами в составе атеросклеротической бляшки. Эти цитокины активируют коагуляционный ответ и способствуют развитию тяжелых осложнений, таких как атеротромбоз, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия.

TF принадлежит к суперсемейству цитокиновых рецепторов. Он представляет собой трансмембранный гликопротеин, который продуцируется многими клетками, включая фибробласты, гладкие миоциты, моноциты, лимфоциты, тромбоциты и эндотелиальные клетки. TF постоянно экспрессируется лишь на тех клетках, которые в норме не вступают в контакт с кровотоком: в частности, на гладких миоцитах и фибробластах. Контакт TF с кровью при этом возможен лишь при повреждении сосудистой стенки. На эндотелии и клетках миелоидного ряда TF в норме отсутствует и экспрессируется лишь после их активации, под действием провоспалительных цитокинов, эндотоксина, под влиянием гипоксии. Источники TF могут различаться в зависимости от патогенеза воспалительного процесса. Так, макрофаги в составе атеросклеротической бляшки экспрессируют TF под действием IL-6, а также в присутствии PAF и MCP-1 (моноцитарного хемоаттрактантного протеина), которые постоянно продуцируются в ее пределах. Факторы свертывания служат для активации процессов коагуляции и принимают непосредственное участие в прогрессировании воспалительного ответа. Они взаимодействуют со специфическими клеточными рецепторами, активируют внутриклеточную передачу сигнала и стимулируют экспрессию различных медиаторов воспаления. Ведущую роль в этом процессе играет взаимодействие факторов свертывания крови (прежде всего тромбина, фактора Ха и комплекса TF-VIIa) с PARs (protein-activated receptor, или рецептор, активируемый протеазами). PAR представляет собой трансмембранный рецептор, связанный с G-протеином. Под действием сериновых протеаз происходит отщепление фрагмента экстрацеллюлярной части рецептора с образованием новой NH<sub>2</sub>-концевой последовательности, что приводит к аутоактивации PARs. Выделяют 4 изоформы PARs. PAR-1 обнаруживается на эндотелии и тромбоцитах, PAR-2 — исключительно на эндотелии, а PAR-3 экспрессируется клетками миелоидного ряда. PARs 1, 3 и 4 служат рецепторами тромбина. PAR-2, а также PAR-1 активиру-

ются комплексом TF-VIIa и фактором Ха. Возможно, что в условиях системного воспалительного ответа, когда уменьшается количество тромбомодулина, происходит активация связывания PARs с тромбином.

Активация PAR-2 под действием комплекса TF-VIIa приводит к усилению продукции макрофагами активных радикалов кислорода и молекул адгезии, активации взаимодействия лейкоцитов с эндотелием и экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8). В свою очередь, эти цитокины усиливают экспрессию PAR-2 на эндотелии и продукцию тромбина моноцитами.

Недавние исследования показали значение факторов свертывания крови в формировании воспалительного ответа. Так, при введении рекомбинантного фактора VII здоровым добровольцам обнаруживалось значительное повышение уровня IL-6 и IL-8 в плазме. Установлено, что PARs имеют важное значение в развитии коронарного тромбоза. Так, у мышей с дефектом гена PAR-4 наблюдалось снижение активности тромбоцитов и не развивались экспериментально стимулируемые тромбозы. Интересно, что TF может активировать миграцию моноцитов, а также способствовать метастазированию. Ведущая роль в инициации этих процессов приписывается фосфорилированию внутриклеточного домена TF.

Фактор Ха может регулировать воспалительный ответ не только вследствие взаимодействия с PARs, но и за счет активации рецептора EPR-1. Этот рецептор обнаруживается на лейкоцитах, моноцитах, гладких миоцитах. Связываясь с EPR-1, фактор Ха усиливает экспрессию IL-6, IL-8, MCP-1 и активирует пролиферацию лимфоцитов. В настоящее время остается неяс-

ным, препятствуют ли AT III и TFPI взаимодействию фактора Ха с EPR-1.

Одним из ключевых факторов, регулирующих процессы коагуляции и воспаления, является тромбин. Он принимает участие в регуляции многих биологических процессов, включая коагуляцию, фибринолиз, функции эндотелия, тромбоцитов и лейкоцитов (рис. 8.1).

Тромбин обеспечивает превращение фибриногена в фибрин, стабилизацию фибрина за счет активации фактора XIII. По механизму обратной связи за счет активации факторов VIII и V тромбин способствует стимуляции коагуляционного каскада. Тромбин служит сильнейшим агонистом тромбоцитов, вызывая у них секреторный ответ и адгезию. При этом происходит высвобождение содержимого гранул тромбоцитов и экспозиция отрицательно заряженных фосфолипидов на их поверхности, которые способствуют образованию активной протромбиназы. Под действием тромбина усиливается синтез PGI<sub>2</sub> и NO, являющихся ингибиторами тромбоцитов и вазодилаторами. Таким образом, тромбин препятствует распространению сгустка за пределы поврежденных участков эндотелия. Тромбин участвует в модуляции фибринолиза, стимулируя одновременно продукцию t-PA и PAI-1. Связываясь с тромбомодулином, тромбин активирует путь протеина C. Помимо регуляции процессов коагуляции, тромбин участвует в воспалительной и пролиферативной фазе ответа на повреждение, способствуя в норме процессам заживления. Тромбин индуцирует экспрессию молекул адгезии для лейкоцитов (P-селектина, PAF) на эндотелиальных клетках, активирует хемотаксис макрофагов и нейтрофилов за счет своего собствен-

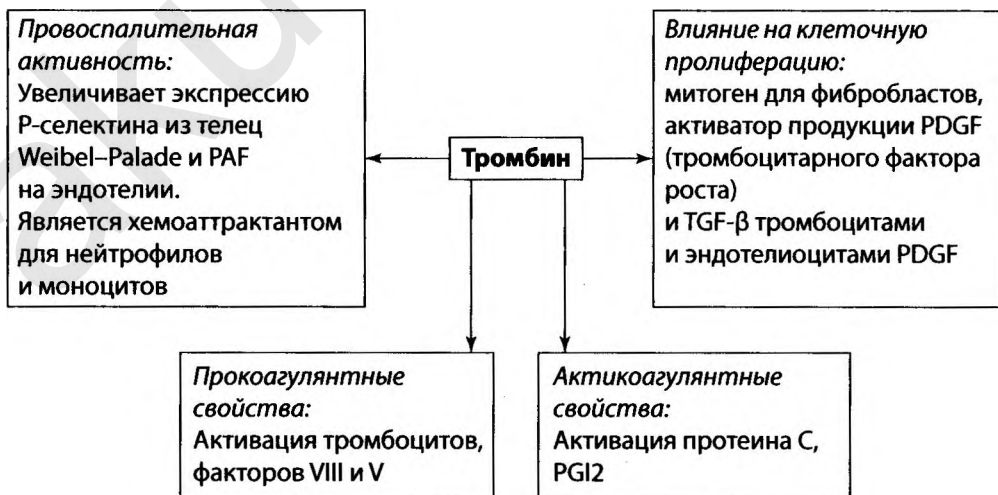


Рис. 8.1. Биологические эффекты тромбина

ного хемотаксического домена, а также за счет усиления высвобождения MCP-1 эндотелиоцитами. Кроме того, тромбин обладает митогенной активностью по отношению к эндотелию, фибробластам и гладкомышечным клеткам.

**Регуляция фибринолиза при воспалении.** Система фибринолиза играет важную роль в патогенезе ССВО. У мышей с дефицитом активаторов плазминогена при введении эндотоксина наблюдается усиление процессов отложения фибриновых сгустков в органах и тканях по сравнению с контрольной группой, тогда как у мышей с дефектом гена PAI-1 при введении эндотоксина тромбозы микроциркуляторного русла не возникают.

Важно отметить, что активации коагуляции предшествует быстрая транзиторная активация фибринолиза. В ответ на внутривенное введение эндотоксина наблюдается быстрый ответ системы фибринолиза. Сначала происходит высвобождение активатора фибринолиза тканевого и урокиназного типа, а затем следует быстрый подъем уровня PAI-1 за счет усиления его экспрессии под действием провоспалительных цитокинов (преимущественно TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ). Высокий уровень PAI-1 является прогностически неблагоприятным признаком у пациентов с ДВС-синдромом [ten Cate, 2000]. Интересно, что при полиморфизме гена PAI-1 в области промотора, обуславливающего большую чувствительность этого гена к стимулирующему влиянию IL-1, уменьшается выживаемость при менингококковом сепсисе [Hermans et al., 1999]. Через 2 ч после введения эндотоксина происходит активация коагуляции. Увеличенное образование тромбина определяется по нарастанию в плазме концентрации пептидов F1+2, образующихся при активации протромбина, а также комплексов тромбин-анти-тромбин. В то же время уже через 3 ч после введения эндотоксина ресурсы фибринолитической системы оказываются исчерпанными, и конечным результатом эндотоксинемии является прокоагулянтное состояние.

Фибриноген и фибрин, в свою очередь, способствуют формированию воспалительного ответа. Эти факторы непосредственно стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  на мононуклеарных клетках и активируют продукцию хемокинов (IL-8, MCP-1) эндотелиальными клетками и фибробластами. Считается, что эффекты фибриногена на мононуклеарные фагоциты опосредованы его взаимодействием с рецептором TLR-4, который одновременно служит рецептором эндотоксина. Под

действием фибрина активируется адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам вследствие усиления экспрессии на их поверхности ICAM-1. Кроме того, связываясь одновременно с ICAM-1 на поверхности эндотелия и с активированными лейкоцитами, он формирует своего рода мост, поддерживающий адгезию.

Компоненты фибринолитической системы (в частности, u-PA и его рецептор u-PAR) принимают участие в регуляции воспалительного ответа, что связано с их способностью модулировать процессы клеточной миграции. u-PAR активирует адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке или к компонентам субэндотелиального матрикса, например к витронектину. Показано, что миграционная и инвазионная способность лейкоцитов коррелирует с уровнем экспрессии u-PAR на их поверхности. Усиление экспрессии u-PAR на активированных мононуклеарах играет роль в их привлечении в зону ишемии у пациентов с инфарктом миокарда. В качестве одного из возможных механизмов активации миграции лейкоцитов называют усиление деградации экстрацеллюлярного матрикса под действием протеаз (эластазы, плазмина, металлопротеаз), продукция которых регулируется при взаимодействии u-PA с его рецептором. Кроме того, при связывании u-PAR с витронектином активируется трансмембранный сигнальный путь, приводящий к синтезу цитокинов и факторов роста.

Интересно, что в недавних исследованиях была обнаружена противовоспалительная активность PAI-1. PAI-1, связывая витронектин, препятствует взаимодействию интегринов лейкоцитов с экстрацеллюлярным матриксом, предотвращая, таким образом, их адгезию и миграцию. К тому же, PAI-1 конкурирует с u-PAR за связывание с витронектином, тем самым уменьшая способность последнего активировать адгезию и миграцию лейкоцитов. *In vitro* обнаружена способность PAI-1 ингибировать эндотоксин-индуцированную продукцию TNF- $\alpha$  мононуклеарами [Robson et al., 1990]. *In vitro* плазмин усиливает продукцию провоспалительных медиаторов моноцитами за счет активации митоген-зависимой протеинкиназы.

**Процессы воспаления и антикоагулянтная система.** Прокоагулянтное состояние при ССВО может прогрессировать вследствие несостоятельности физиологических антикоагулянтных систем. Важнейшее значение при этом играет эндотелиальная дисфункция.

Повреждение эндотелия приводит к нарушению функции основных регуляторов коагуляционного

каскада: антитромбина III, ингибитора тканевого фактора TFPI и антикоагулянтного пути протеина С, включающего тромбомодулин, протеин С и S, рецептор протеина С/APC EPCR. Помимо антикоагулянтной функции, эти факторы выступают в роли противовоспалительных агентов.

АТ III напрямую связывается с лейкоцитами и способствует снижению экспрессии рецепторов цитокинов и хемокинов. Кроме того, показано, что АТ III активирует экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10.

Важнейшим фактором, обладающим противовоспалительной активностью, является тромбомодулин. Во-первых, он участвует в активации протеина С, обладающего антикоагулянтными и противовоспалительными свойствами. Во-вторых, тромбомодулин активирует TAFI (тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза). TAFI, являющийся прокарбокисипептидазой В, отщепляет терминальные лизиловые остатки от фрагментов фибрина, уменьшая интенсивность процессов фибринолиза. TAFI является важнейшим ингибитором компонента комплемента C5a и, таким образом, препятствует комплемент-опосредованному повреждению эндотелия. В-третьих, тромбомодулин связывает тромбин, блокируя, следовательно, формирование фибрина, активацию тромбоцитов и PARs. Противовоспалительное действие тромбомодулина связано также с его способностью ингибировать адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию. О важности тромбомодулина в регуляции процессов воспаления и коагуляции свидетельствуют следующие экспериментальные данные: у мышей с мутантным геном тромбомодулина при введении эндотоксина наблюдается более высокий уровень TNF- $\alpha$  и IL-6 и ускоренное образование тромбов по сравнению с контрольной группой.

Ингибитор пути тканевого фактора TFPI также обладает противовоспалительными свойствами. Ингибируя комплекс TF-VIIa, TFPI препятствует образованию тромбина и реализации его провоспалительных эффектов. Применение рекомбинантного TFPI в высоких дозах препятствует формированию тромбина при сепсисе. Однако физиологических доз TFPI недостаточно для модулирования коагуляции при системном воспалении.

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о значении протеина С не только для регуляции процессов коагуляции, но и в качестве важнейшего модулятора воспалительного ответа. Так, у крыс с дефицитом протеина С наблюдается более

выраженная воспалительная реакция на введение эндотоксина и увеличивается риск летальных исходов, тогда как введение протеина С приводит к уменьшению тяжести органных нарушений и снижению уровня смертности. APC понижает экспрессию цитокинов и активность лейкоцитов у крыс с эндотоксинемией [Okajima et al., 2001].

Противовоспалительный эффект APC объясняется его способностью ингибировать генерацию тромбина и его взаимодействие с PARs. Кроме того, APC конкурирует с тромбином за связывание с PARs. Таким образом, APC препятствует реализации провоспалительных и прокоагулянтных эффектов тромбина, являющихся ключевыми причинами развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности при ССВО. Противовоспалительное действие APC связано с его способностью ингибировать продукцию моноцитами TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и E-селектин-опосредованную адгезию лейкоцитов к активированным эндотелиоцитам. Противовоспалительный эффект протеина С опосредован его связыванием с рецептором EPCR. По структуре он гомологичен CD1 (МСН I). При взаимодействии с протеином С EPCR ингибирует транслокацию NF- $\kappa$ B в ядро и, следовательно, предотвращает синтез цитокинов и молекул адгезии. EPCR также снижает экспрессию тканевого фактора на мононуклеарах при стимуляции эндотоксином и ингибирует апоптоз эндотелиоцитов. Комплекс EPCR-протеин С может подвергаться эндцитозу, проникать в клеточное ядро и регулировать транскрипцию определенных генов. Однако значение этого процесса пока остается неизвестным.

**Изменения функции естественных антикоагулянтов при воспалении.** При ССВО наблюдается уменьшение активности всех естественных антикоагулянтных систем организма. Низкий уровень антитромбина III, протеина С и S коррелирует со смертностью у пациентов с синдромом ДВС. При септическом шоке выявляется снижение уровня АТ III, нарушение функционирования системы протеина С.

Снижение уровня протеина С и АТ III при системном воспалении связано с повышенным потреблением антикоагулянтных факторов в условиях активации коагуляционного каскада, с их разрушением под действием эластазы — продукта активированных нейтрофилов, а также с нарушением их синтеза, что является проявлением негативной острофазовой реакции при воспалении. Уменьшение активности системы протеина С при ССВО происходит еще и вследствие снижения экспрессии EPCR на эндотелии под



действием провоспалительных цитокинов. Нарушение биологических функций системы протеина С наблюдается также за счет снижения количества тромбомодулина на эндотелии. Это связано с усилением интернализации и ингибирования транскрипции ТМ под действием эндотоксина и провоспалительных медиаторов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ). Кроме того, при воспалении продукты активированных нейтрофилов снижают активность ТМ за счет окисления и его протеолитической деградаци под действием эластазы. В результате протеолиза ТМ на сосудистом эндотелии в крови и в моче человека при различных патологических состояниях обнаруживается растворимый ТМ. Растворимый ТМ расценивается как маркер эндотелиального повреждения и ассоциированного с ним тромбоза.

**Новые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.** В последнее время все больше внимания уделяется исследованиям в области патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, а особенно роли системы гемостаза и процессов воспаления в развитии атеросклероза. В связи с этим, помимо общеизвестных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, семейный анамнез, были выделены еще целый ряд новых факторов риска и маркеров сердечно-сосудистых заболеваний.

Изучение факторов риска позволяет выявить лиц с предрасположенностью к заболеваниям сердечно-

сосудистой системы задолго до их клинического проявления. Оценка факторов риска необходима и для разработки вторичной профилактики заболеваний, разработки новых подходов к их профилактике. Однако следует отметить, что среди множества изучаемых в настоящий момент факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая как плазменные, так и генетические маркеры, реально в клинической практике для скрининга используются лишь несколько из них. Чтобы использовать маркер для скрининговой оценки предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, необходимо иметь данные хорошо спланированных исследований с высоким уровнем доказательности, подтверждающих вклад этого фактора в развитие изучаемого заболевания; иметь простой, общедоступный, подходящий для скрининга метод для определения этого маркера. Важно, чтобы скрининг маркера приносил определенную клиническую пользу и позволял подобрать эффективное лечение и методы профилактики заболевания.

Наибольшее внимание в настоящее время уделяется следующим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний: активации процессов воспаления, нарушению фибринолиза, активации коагуляции, гипергомоцистеинемии, эндотелиальной дисфункции (табл. 8.2).

*Липопротеин а.* Наиболее атерогенным липопротеином является липопротеин а (ЛП<sub>а</sub>). Он содержит

Таблица 8.2

Новые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Механизм	Маркер
Нарушение фибринолиза	PAI-1 t-PA Липопротеин а
Активация коагуляции	Фибриноген D-димер vWF Гипергомоцистеинемия (мутация MTHFR C677T) Повышение уровня факторов X, IX, XI, VII, VIII Мутации протромбина G20210A, FV Leiden
Воспаление	CRP Фибриноген Сывороточный амилоид А Снижение уровня альбумина IL-6, IL-1 Молекулы адгезии (ICAM-1, E-селектин)
Субклинический атеросклероз	Определение толщины интимы и медиа сонных артерий (УЗИ) Лодыжечно-плечевой индекс Кальциноз коронарных артерий (КТ)

аполипопротеин В, идентичный аполипопротеину В в составе высокоатерогенных ЛПНП, связанный дисульфидной связью с аполипопротеином а. Аполипопротеин а обладает структурным сходством с плазминогеном и конкурирует с ним за связывание с фибрином и эндотелиальной поверхностью. Это приводит к значительному подавлению фибринолиза. ЛПпа накапливается в макрофагах в составе атеросклеротических бляшек, способствует адгезии моноцитов к эндотелию и, таким образом, усиливает эндотелиальную дисфункцию и процессы воспаления [Poon et al., 1997].

Тем не менее клиническое значение ЛПпа для выявления предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям не установлено окончательно. Множество ретроспективных исследований свидетельствует о повышении уровня ЛПпа у пациентов с инфарктом миокарда и инсультом, однако повышение концентрации ЛПпа может быть не только причиной, но и следствием ишемии, что снижает ценность полученных результатов. В то же время данные проспективных исследований, изучающих вклад ЛПпа в патогенез атеросклероза, весьма противоречивы: в ряде крупных исследований была установлена связь между базальным уровнем ЛПпа и риском развития сердечно-сосудистых осложнений в будущем [Cremer et al., 1994; Wild et al., 1997], тогда как по другим данным такой ассоциации не было выявлено [Ridker et al., 1993]. По данным метаанализа проспективных исследований, относительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при повышенном уровне ЛПпа составляет 1,7 (95% ДИ, 1,4–1,9) [Danesh et al., 2000]. В настоящее время все большее внимание уделяется изучению генетических полиморфизмов ЛПпа и их связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Barlera et al., 2007].

Еще одной проблемой является отсутствие эффективного метода снижения уровня ЛПпа в плазме. Гиполипидемические препараты в основном не оказывают значительного влияния на уровень ЛПпа. Снижение концентрации этого маркера наблюдается лишь при приеме анаболических стероидов, которые, конечно, не могут применяться для терапии у пациентов с риском сердечно-сосудистых заболеваний [Kostner, 2005]. В перспективе требуется разработка структурных аналогов анаболических стероидов, обладающих селективной активностью в отношении ЛПпа. Таким образом, в общей популяции тотальный скрининг уровня ЛПпа для определения предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям до получения более конкретных данных не оправдан. Имеет смысл

определять уровень ЛПпа у молодых пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

*Фибриноген* был первым новым маркером сердечно-сосудистых заболеваний, изученным в эпидемиологических исследованиях. Фибриноген может влиять сразу на несколько механизмов развития атеросклероза, включая активацию коагуляции и процессов воспаления. Он непосредственно участвует в процессах коагуляции, увеличивает вязкость крови, способствует активации тромбоцитов и эндотелия. Фибриноген и продукты его деградации регулируют адгезию моноцитов к эндотелию, стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток.

В проспективных исследованиях было установлено, что повышенный уровень фибриногена является фактором риска инфаркта миокарда, инсульта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. По обобщенным данным, риск ИБС при уровне фибриногена, превышающем значения в пределах  $2/3$  нормального распределения, увеличивается в 1,8 раза (95% ДИ, 1,6–2,0) [Danesh et al., 1998]. Однако использование фибриногена в качестве маркера сердечно-сосудистых заболеваний связано с рядом трудностей: недостаточной стандартизацией методов лабораторного определения, влиянием на уровень фибриногена других факторов (например, процессов воспаления), что снижает специфичность метода.

*С-реактивный белок (СРБ)* был впервые открыт в 1930 г. Tillet и Francis. Это первый из описанных белков острой фазы воспаления, получивший свое название из-за способности связывать С-антиген *Streptococcus pneumoniae*. СРБ является необычайно чувствительным маркером воспаления. Так, в норме в сыворотке человека содержится 0,8 мг/л СРБ, а при воспалении его концентрация увеличивается в 10 тыс. раз. Многочисленные исследования показывают, что повышенный уровень СРБ является фактором риска ССЗ, свидетельствуя о важности субклинического воспаления. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике American Heart Association (2003), определение СРБ — важный этап определения риска ССЗ. Данные последнего исследования и метаанализа 22 исследований, посвященных СРБ, говорят о том, что относительный риск ССЗ при повышении уровня СРБ повышается в 2 раза [Danesh et al., 2004]. Высокий уровень СРБ коррелирует с быстротой появления первых клинических признаков. Повышенный уровень СРБ является прогностически неблагоприятным признаком в отношении развития инфаркта миокарда и сердечной смерти при стабильной стено-

кардии, при остром коронарном синдроме [Tracy et al., 1999].

Пока до конца не выяснено, является ли СРБ лишь неспецифическим маркером системного воспалительного ответа или он принимает участие в патогенезе патологического процесса. Однако многочисленные исследования свидетельствуют о том, что он играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки и может послужить триггером к развитию атеротромбоза.

СРБ постоянно обнаруживается в составе атеросклеротических бляшек, стимулируя процессы воспаления и коагуляции. Под его действием активируется продукция провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  в макрофагах. СРБ связывается с Fc $\gamma$ RII фагоцитов, действуя в качестве непосредственного провоспалительного стимула. Он способствует накоплению клеток воспаления в атеросклеротической бляшке, индуцируя экспрессию KMA (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина) и MCP-1 в эндотелиальных клетках [Blake et al., 2001]. СРБ опсонизирует оЛПНП и активирует их захват макрофагами, участвуя, таким образом, в формировании пенных клеток. СРБ связывается с компонентом комплемента C1q и активирует систему комплемента по классическому пути, а кроме того, он способствует развитию тромбоза за счет активации экспрессии TF моноцитами.

Эндотелиальная дисфункция играет ведущую роль в патогенезе атеросклероза и является важнейшим связующим звеном между системным воспалением и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Уменьшение продукции NO приводит к вазоконстрикции, активации тромбоцитов, увеличению продукции эндотелина, который потенцирует вазоконстрикцию, пролиферацию и миграцию гладких миоцитов, синтез провоспалительных цитокинов. У пациентов с ИБС выявлена обратная корреляция между уровнем СРБ и эндотелий-зависимой вазодилатацией, которая является одним из предикторов исхода заболевания [Brull et al., 2003].

Синтез СРБ происходит в печени и регулируется провоспалительными цитокинами, в первую очередь IL-6, а также IL-1 и TNF- $\alpha$ . Однако остается неизвестным, что является стимулом для повышенной экспрессии СРБ у здоровых лиц с предрасположенностью к ССЗ. Помимо печени, источником СРБ могут быть периферические ткани. Так, при атеросклерозе наблюдается локальное увеличение синтеза СРБ, основными источниками которого являются макрофаги

и ГМК. Данные исследования J. Pankow и соавт. (2001), посвященного изучению уровня СРБ в разных семьях, свидетельствуют о том, что уровень СРБ — наследуемый признак. В исследовании M. Margaglione и соавт. (2000) показано, что индивидуальный уровень СРБ является генетически детерминированным и лишь на 22–30% определяется такими факторами, как возраст, пол, курение, ожирение и сахарный диабет. Весьма интересны данные о влиянии полиморфизма гена СРБ на его содержание в крови. Полиморфизм гена СРБ (+1444C > T) является независимым фактором, определяющим его базальный уровень и концентрацию в крови, стимулированную под действием различных провоспалительных факторов. Природа этого явления пока неизвестна, но предполагают, что полиморфизм гена СРБ, так же как вариант гена протромбина в этом же участке 3'UTR, может влиять на стабильность мРНК. Период полужизни СРБ в крови довольно короткий (около 2,5 ч), поэтому стабильность его мРНК может играть большую роль в регуляции его концентрации.

Однако следует помнить о том, что специфичность МРБ может снижаться при других состояниях, сопровождающихся активацией процессов воспаления (при острых и хронических воспалительных заболеваниях, злокачественных новообразованиях).

Интересно, что аспирин не только обладает антиагрегантными свойствами, но и снижает уровень СРБ, оказывая, таким образом, противовоспалительное действие [Keppon et al., 2001]. Данный эффект более выражен при высоком содержании СРБ (при этом уровень СРБ при применении аспирина снижается на 56%) и незначителен при изначально низком уровне СРБ (13%). В исследовании CARE было показано снижение риска повторных сердечно-сосудистых осложнений при применении правастатина на 24%, при этом наибольшее снижение риска наблюдалось у пациентов с изначально более высоким уровнем СРБ [Ridker et al., 1998].

*D-димер.* Продукт деградации фибрина D-димер является чувствительным фактором активации коагуляции. В ряде исследований была установлена связь повышенного уровня D-димера с риском инфаркта миокарда в будущем [Cushman et al., 1999; Folsom et al., 2001]. При этом наибольший риск развития инфаркта миокарда при повышенном уровне D-димера наблюдается в течение последующих 12 месяцев, а не через более продолжительное время наблюдения. Возможно, повышенный уровень D-димера отражает процессы дестабилизации атеросклеротической бляшки,

а серийное определение D-димера может иметь прогностическое значение у данной группы пациентов. Таким образом, D-димер может быть очень полезным маркером для выявления пациентов из группы риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний еще до первого проявления их симптомов.

**Гомоцистеин.** Результаты большинства клинических исследований свидетельствуют о взаимосвязи гипергомоцистеинемии и развития артериальных и венозных тромбозов. Гипергомоцистеинемия влияет сразу на многие механизмы, участвующие в тромбообразовании, включая коагуляционный каскад, сосудисто-тромбоцитарное звено, окислительно-восстановительные реакции, эндотелий, гладкомышечные клетки сосудов. Повышенный уровень гомоцистеина приводит к увеличению в плазме крови ключевого белка внутреннего коагуляционного каскада TF. Гомоцистеин ингибирует естественные антикоагулянтные механизмы, препятствуя связыванию антитромбина III с гепарансульфатом, входящим в состав эндотелия, блокируя взаимодействие мембранного белка тромбомодулина с тромбином, которое необходимо для активации протеина С. Гомоцистеин уменьшает количество участков связывания аннексина II с t-PA, что приводит к нарушению превращения плазминогена в плазмин и снижению фибринолитической активности. Гомоцистеин способен усиливать связывание ЛП(a) с фибрином, увеличивая аффинитет за счет удаления дисульфидных связей из молекулы аполипопротеина а [Nagel et al., 1992]. При этом нарушается связывание фибрина с плазмином и, следовательно, ингибируются процессы фибринолиза. Гомоцистеин изменяет метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах, что приводит к 30–40% увеличению синтеза тромбоксана A<sub>2</sub>. Гомоцистеин в плазме крови достаточно быстро окисляется, при этом в процессе окисления идет формирование активных форм кислорода, которые запускают перекисное окисление липидов. Окисленные формы ЛПНП способствуют активации тромбоцитов и проявлению атерогенного эффекта гомоцистеина. Важнейшая причина атерогенных свойств гомоцистеина — его способность вызывать эндотелиальную дисфункцию. Гомоцистеин связывает NO, способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, нарушает пролиферацию эндотелиоцитов.

Наиболее часто причинами гипергомоцистеинемии являются мутации MTHFR C677T и цистатионин-β-синтазы. У таких пациентов выявляется повышенный уровень гомоцистеина, наблюдается преждевременное развитие атеросклероза и повы-

шенный риск тромбоэмболических осложнений. Тяжелые формы гипергомоцистеинемии встречаются относительно редко, но в общей популяции умеренное повышение уровня гомоцистеина (> 15 мкмоль/л) является с частотой приблизительно 10% [Kitchens et al., 2002]. При этом риск сердечно-сосудистых осложнений у таких лиц повышается на 40% по сравнению с лицами, у которых уровень гомоцистеина не превышает 10 мкмоль/л [Malinow et al., 1999]. L. Brattstrom и соавт. (1994) провели метаанализ 23 исследований и показали, что риск развития тромбозов у носителей генотипа TT полиморфизма C677T увеличивается в несколько раз по сравнению с носителями генотипа CC. Повышение концентрации гомоцистеина на 1 мкмоль/л приводило к повышению риска сосудистых осложнений на 10%.

Важно отметить, что гипергомоцистеинемия — достаточно легко модифицируемый фактор риска. Уровень гомоцистеина в плазме крови можно снизить, принимая витамины B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> и фолиевую кислоту. Существуют данные об обратимости проатерогенных изменений, возникающих при снижении уровня гомоцистеина: так, J. Peterson и соавт. (1998) показали замедление прогрессирования стеноза сонных артерий при применении витаминотерапии.

**Нарушения фибринолиза.** Сегодня большое внимание уделяется изучению роли нарушений фибринолиза в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений. Система фибринолиза включает в себя несколько реакций: превращение плазминогена в плазмин под действием активатора плазминогена t-PA, в то время как ингибирование плазмина происходит за счет ингибитора активатора плазминогена PAI-1. PAI-1 обладает способностью накапливаться в фибриновых сгустках в концентрации, в 500 раз превышающей его уровень в плазме. Это приводит к стабилизации сгустка и увеличению резистентности к фибринолизу.

Доказана роль PAI-1 в патогенезе артериальных и венозных тромбозов. Повышение уровня PAI-1 является маркером высокого риска инфаркта миокарда. Эта закономерность особенно строго выявляется у лиц сравнительно молодого возраста (40–55 лет). Несомненно, что при наличии дополнительных факторов риска (другие генетические дефекты или циркуляция АФА, сахарный диабет, ожирение и пр.) риск как артериальных, так и венозных тромбозов у пациентов с повышенным уровнем PAI-1 увеличивается.

Крайне интересно, что в последние годы обнаружена ассоциация между PAI-1 и так называемым метаболическим синдромом, или синдромом X. Пер-

воначально в понятие метаболического синдрома входили инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или инсулинонезависимый сахарный диабет, висцеральный тип ожирения, артериальная гипертензия и дислипидемия (гипертриглицеридемия и снижение ЛПВП). Впоследствии были выявлены другие составляющие метаболического синдрома: гиперурикемия, гиперплазминогенемия и повышение концентрации PAI-1 в плазме.

Источником PAI-1 в условиях инсулинорезистентности может быть жировая ткань (в основном стромальные клетки висцеральной жировой ткани); этот факт также объясняет повышение PAI-1 при метаболическом синдроме. Висцеральная жировая ткань — один из ведущих факторов, инициирующих развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и основных проявлений метаболического синдрома. Как показали исследования последних лет, жировая ткань — это диффузная эндокринная железа, которая обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует целый спектр гормонов и биологически активных веществ (лептин, ангиотензин II, цитокины, PAI-1), которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе и инсулинорезистентности.

Другой нозологией, также ассоциирующейся с повышением концентрации PAI-1 в плазме, является сахарный диабет II типа. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста типа 1 влияют на синтез PAI-1 и обладают синергичным эффектом на экспрессию PAI-1. Повышение уровня PAI-1, кроме того, ассоциируется с сахарным диабетом. Эти результаты соответствуют гипотезе, согласно которой гиперинсулинемия может нарушать фибринолитическую активность и тем самым способствовать развитию атеросклероза. В недавнем исследовании P. Wiklund и соавт. (2005) по типу случай-контроль было показано, что полиморфизм PAI-1 4G/5G является независимым фактором риска развития инсульта. При гомозиготном носительстве аллеля 4G риск инсульта повышается в среднем в 2 раза по сравнению с пациентами, у которых эта мутация отсутствует. Эти данные были подтверждены в исследовании по типу случай-контроль C. Bang и соавт. (2001), в котором риск развития инсульта был в 3 раза выше при наличии варианта 4G/4G полиморфизма PAI-1.

Не следует также забывать, что в клинических условиях, наряду с нарушенным фибринолизом, могут присутствовать многие другие факторы, когда

гипофибринолиз выступает в роли дополнительного «тромбогенного» фактора. Так, в конце беременности и в особенно в пуэрперии уровень PAI-1 и PAI-2 значительно повышается. Поэтому если у женщины изначально имеется какой-либо тромбофилический дефект (генетический, как полиморфизм PAI-1 4G/G или FV Leiden, или сочетание нескольких генетических дефектов), то риск тромбоэмболизма очень высок. Другой важной причиной может быть АФС, поскольку антитела к аннексину II — рецептору для t-PA — могут дополнительно угнетать фибринолиз наряду с другими протромботическими эффектами, присущими АФА.

Таким образом, риск тромбоэмболизма значительно повышается при сочетании повышенных концентраций PAI-1 (в том числе обусловленных 4G/G-полиморфизмом) с другими генетическими и приобретенными факторами риска тромбоза.

В настоящее время разрабатываются неинвазивные методы выявления субклинического атеросклероза у пациентов без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, как, например, ультразвуковое определение толщины интимы и меди сонных артерий, лодыжечно-плечевого индекса АД, определение кальцификации коронарных сосудов при помощи компьютерной томографии. Однако в связи с тем, что в длительных проспективных исследованиях не было выявлено четкой, независимой от других факторов риска связи между степенью кальцификации коронарных артерий и риском развития в последующем инфаркта миокарда, эксперты American College of Cardiology и American Heart Association (ACC/AHA) не рекомендуют проведение КТ для выявления пациентов с высоким риском инфаркта миокарда [O'Rourke et al., 2000].

**Активация коагуляции.** К формированию протромботического состояния приводит также повышение уровня большинства факторов коагуляции (VII, VIII, IX, X, XI, II). Генетические аспекты артериальных тромбозов изучены далеко не полностью. Нередко мы наблюдаем парадоксальные результаты исследований: при определенной мутации уровень прокоагулянтного фактора достоверно повышается, имеются данные об ассоциации повышения уровня данного фактора с тромбозом, однако связи между тромбозом и мутацией установить невозможно. Для таких мутаций, как FV Leiden, FVII R353Q, vWF Trp789Ала, мутации протромбина G20210А, наиболее характерна связь с артериальными тромбозами в определенных группах пациентов сравнительно

молодого возраста при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [Burzotta et al., 2004].

Стоит отметить, что сердечно-сосудистые заболевания являются мультифакторной патологией, обусловленной как наличием определенной генетической предрасположенности, так и воздействием внешних факторов. Конечно, мутация только одного из факторов может вносить лишь некоторый вклад в повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, оценить который бывает достаточно трудно. Однако при сочетании нескольких таких тромбофилических мутаций и/или при наличии дополнительных факторов риска равновесие может существенно сместиться в пользу развития заболевания.

Однако вопрос о скрининге этих нарушений остается спорным. В связи с постоянным расширением знаний о механизмах тромбофилии появляются все новые и новые генетические дефекты, комплексно исследовать которые часто не представляется возможным. Тем не менее это целесообразно в отношении выделения группы пациентов с повышенным риском тромботических осложнений, особенно с комбинированными формами тромбофилии, с целью целенаправленной профилактики (в частности, при беременности, при оперативном вмешательстве). Важно также исследовать на наличие тромбофилий родственников пациента с тромботическими осложнениями для проведения индивидуальной профилактики.

**Этиология артериальных тромбозов, связанных с беременностью.** В общей популяции риск артериальных тромбозов повышается с возрастом. При этом их основным этиологическим фактором является атеросклеротическое поражение сосудов и атеротромбоз. У более молодых женщин детородного возраста атеросклероз сосудов выражен в меньшей степени, однако атеротромбоз может иметь место и в этих случаях. Так, начальные признаки атеросклероза выявляются уже в детском возрасте, а обширное поражение коронарных сосудов выявляется у 20% мужчин и 8% женщин, умерших внезапной смертью в возрасте 30–34 лет [Walker, 2003]. Кроме того, вследствие тенденции к увеличению детородного возраста возрастает и число беременных с атеросклеротическими поражениями и другой экстрагенитальной патологией. Риск атеротромбоза значительно повышается при наличии одновременно нескольких факторов риска. Среди них на первый план выходят актуальные на сегодняшний день социальные и медицинские проблемы: курение, неправильное питание, избыточный

вес, сахарный диабет, артериальная гипертензия, причем данные факторы риска приобретают все большее распространение в мире и захватывают все более молодое население. Важно отметить, что такие факторы, как избыточный вес, повышают риск не только артериальных, но и венозных тромбозомболических осложнений.

Причиной артериальных тромбозов может быть парадоксальная эмболия, при которой тромбы, образовавшиеся в венозном русле (нижние конечности, тазовые вены) попадают в артериальный кровоток вследствие сообщений правых и левых камер сердца.

Помимо атеросклероза, в развитии артериального тромбоза у пациенток детородного возраста могут играть роль и другие факторы: спазм сосудов, тромбоз коронарных сосудов. Причем доля этих причин в структуре причин атеротромбозов у более молодых пациентов, вероятно, выше.

Ряд препаратов могут вызвать спазм коронарных сосудов: например, производные эргометрина, применяемые для профилактики кровотечений после родов и абортот. Повышение риска инфаркта миокарда отмечается при применении некоторых наркотических средств, включая кокаин и марихуану. Так, кокаин вызывает спазм коронарных сосудов, эндотелиальную дисфункцию и тромбоз. Спазм сосудов может быть также связан с гипертонией беременных.

## Литература

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., и др. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада-Х, 2007. — 456 с.

Bang C.O., Park H.K., Ahn M.Y. et al. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and insertion/deletion polymorphism of the tissue-type plasminogen activator gene in atherothrombotic stroke // Cerebrovasc. Dis. — 2001. — V. 11 (4). — P. 294–299.

Barlera S., Specchia C., Farrall M. et al. Multiple QTL influence the serum Lp(a) concentration: a genome-wide linkage screen in the PROCARDIS study // Eur. J. Hum. Genet. — 2007. — V. 15 (2). — P. 221–227.

Berthet K., Lavergne T., Cohen A. et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause // Stroke. — 2000. — V. 31 (2). — P. 398–403.

- Blake G.J., Ridker P.M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation // *Circ. Res.* — 2001. — V. 89 (9). — P. 763–771.
- Boekholdt S.M., Kramer M.H. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2007. — V. 33 (6). — P. 588–596.
- Brattstrom L., Lindgren A., Israelsson B. et al. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects // *J. Intern. Med.* — 1994. — V. 236 (6). — P. 633–641.
- Brey R.L. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2005. — V. 20 (2). — P. 105–112.
- Brull D.J., Serrano N., Zito F. et al. Human CRP Gene Polymorphism Influences CRP Levels Implications for the Prediction and Pathogenesis of Coronary Heart Disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — V. 23. — P. 2063–2069.
- Burzotta F., Paciaroni K., De Stefano V. et al. G20210A prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects // *Heart.* — 2004. — V. 90 (1). — P. 82–86.
- Carbillon L. Pregnancy is an essential spontaneous screening stress test for the risk of early stroke in women // *Stroke.* — 2008. — V. 39 (8). — P. 138.
- Cooke J.P., Dzau J., Creager A. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is corrected by L-arginine // *Basic Res. Cardiol.* — 1991. — V. 86. — Suppl. 2. — P. 173–181.
- Coppola A., Tufano A., Cerbone A.M., Di Minno G. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2009. — V. 35 (7). — P. 683–694.
- Cremer P., Nagel D., Labrot B. et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS) // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1994. — V. 24 (7). — P. 444–453.
- Cushman M., Lemaitre R.N., Kuller L.H. et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — V. 19 (3). — P. 493–498.
- Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies // *JAMA.* — 1998. — V. 279 (18). — P. 1477–1482.
- Danesh J., Collins R., Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies // *Circulation.* — 2000. — V. 102 (10). — P. 1082–1085.
- Danesh J., Phil D., Wheeler J.G. et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease // *New Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350. — № 14. — P. 1387–1397.
- Davie C.A., O'Brien P. Stroke and pregnancy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2008. — V. 79 (3). — P. 240–245.
- Folsom A.R., Aleksic N., Park E. et al. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — V. 21 (4). — P. 611–617.
- Harpel P.C., Chang V.T., Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1992. — V. 89 (21). — P. 10193–10197.
- Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — V. 131 (7). — P. 492–501.
- Haywood S., Liesner R., Pindora S., Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review // *Arch. Dis. Child.* — 2005. — V. 90 (4). — P. 402–405.
- Hermans P.W., Hibberd M.L., Booy R. et al. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. Meningococcal Research Group // *Lancet.* — 1999. — V. 354 (9178). — P. 556–560.
- Huang T., Yuan G., Zhang Z. et al. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia // *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.* — 2008. — V. 17 (1). — P. 8–16.
- James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G. et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium // *Obstet Gynecol.* — 2005. — V. 106 (3). — P. 509–516.
- Jaigobin C., Silver F.L. Stroke and pregnancy // *Stroke.* — 2000. — V. 31 (12). — P. 2948–2951.
- Kennon S., Price C.P., Mills P.G. et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2001. — V. 37. — P. 1266–1270.
- Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis. — Elsevier Science, 2002. — 617 p.
- Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis. — Elsevier Science, 2002. — P. 617.
- Kittner S.J., Stern B.J., Feuser B.R. et al. Pregnancy and the risk of stroke // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — V. 335 (11). — P. 768–774



- Kostner K.M., Kostner G.M.* Therapy of hyper-Lp(a) // *Handb. Exp Pharmacol.* — 2005. — V. 170. — P. 519–536.
- Kupferminc M.J., Yair D., Bornstein N.M. et al.* Transient focal neurological deficits during pregnancy in carriers of inherited thrombophilia // *Stroke.* — 2000. — V. 31 (4). — P. 892–895.
- Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al.* Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years // *Stroke.* — 2005. — V. 36 (7). — P. 1405–1409.
- Malinow M.R.* Homocyst(e)ine, vitamins and genetic interactions in vascular disease // *Can. J. Cardiol.* — 1999. — V. 15 (Suppl. B.) — P. 31B–34B.
- Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. et al.* Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 349 (6). — P. 523–534.
- Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D. et al.* C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2000. — V. 20. — P. 198–203.
- Martinelli I., Battaglioli T., Burgo I. et al.* Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke // *Haematologica.* — 2006. — V. 91 (6). — P. 844–847.
- Mehdi A.A., Uthman I., Khamashta M.* Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2010. — V. 40 (5). — P. 451–464.
- Ness R.B., Markovic N., Bass D. et al.* Family history of hypertension, heart disease, and stroke among women who develop hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 102 (6). — P. 1366–1371.
- Nicolaidis A.N., Breddin H.K., Carpenter P. et al.* European Genetics Foundation; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; International Union of Angiology; Mediterranean League on Thromboembolism. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence // *Int. Angiol.* — 2005. — V. 24 (1). — P. 1–26.
- Okajima K.* Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants // *Immunol. Rev.* — 2001. — V. 184. — P. 258–274.
- O'Rourke R.A., Brundage B.H., Froelicher V.F. et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease // *Circulation.* — 2000. — V. 102 (1). — P. 126–140.
- Pankow J.S., Folsom A.R., Cushman M. et al.* Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study // *Atherosclerosis.* — 2001. — V. 154. — P. 681–689.
- Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J. et al.* Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study // *Lancet.* — 1989. — V. 1 (8631). — P. 175–179.
- Peterson J.C., Spence J.D.* Vitamins and progression of atherosclerosis in hyper-homocyst(e)inaemia // *Lancet.* — 1998. — V. 351 (9098). — P. 263.
- Pezzini A., Grassi M., Iacoviello L. et al.* Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2007. — V. 78 (3). — P. 271–276.
- Poon M., Zhang X., Dunsy K.G. et al.* Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells // *Circulation.* — 1997. — V. 96 (8). — P. 2514–2519.
- Ray J.G., Vermeulen M.J., Schull M.J., Redelmeier D.A.* Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study // *Lancet.* — 2005. — V. 366 (9499). — P. 1797–1803.
- Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al.* Inflammation, pravastatin, and the risk coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators // *Circulation.* — 1998. — V. 98. — P. 839–844.
- Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J.* A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction // *JAMA.* — 1993. — V. 270 (18). — P. 2195–2199.
- Ridker P.M., Vaughan D.E.* Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — V. 333 (6). — P. 389.
- Roberts J.M., Cooper D.W.* Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia // *Lancet.* — 2001. — V. 357 (9249). — P. 53–56.
- Robson S.C., Saunders R., Kirsch R.E.* Monocyte-macrophage release of IL-1 is inhibited by type-1 plasminogen activator inhibitors // *J. Clin. Lab. Immunol.* — 1990. — V. 33 (2). — P. 83–90.
- Ros H.S., Lichtenstein P., Bellocco R. et al.* Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 186 (2). — P. 198–203.
- Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M. et al.* A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women // *Blood.* — 1997. — V. 90 (5). — P. 1747–1750.

*Segers O., Castoldi E.* Factor V Leiden and activated protein C resistance // *Adv. Clin. Chem.* — 2009. — V. 49. — P. 121–157.

*Sibai B.M., Coppage K.H.* Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum // *Clin. Perinatol.* — 2004. — V. 31 (4). — P. 853–868.

*Simioni P., Tormene D., Spiezia L. et al.* Inherited thrombophilia and venous thromboembolism // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2006. — V. 32 (7). — P. 700–708.

*Szolnoki Z., Somogyvári F., Kondacs A. et al.* Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke // *J. Neurol.* — 2001. — V. 248 (9). — P. 756–761.

*ten Cate H.* Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis // *Crit. Care Med.* — 2000. — V. 28 (9 Suppl.). — S. 9–11.

*Tracy R.P., Lemaitre R.N., Psaty B.M. et al.* Cardiovascular Disease in the Elderly // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — V. 17. — P. 1121–1127.

*Treadwell S.D., Thanvi B., Robinson T.G.* Stroke in pregnancy and the puerperium // *Postgrad Med J.* — 2008. — V. 84 (991). — P. 238–245.

*Urbanus R.T., Siegerink B., Roest M. et al.* Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO

study: a case-control study // *Lancet Neurol.* — 2009. — V. 8 (11). — P. 998–1005.

*Voetsch B., Damasceno B.P., Camargo E.C. et al.* Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults // *Thromb. Haemost.* — 2000. — V. 83 (2). — P. 229–233.

*Walker I.D.* Arterial thromboembolism in pregnancy // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2003. — V. 16 (2). — P. 297–310.

*Wiebers D.O.* Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy // *Arch. Neurol.* — 1985. — V. 42 (11). — P. 1106–1113.

*Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N. et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts // *Stroke.* — 2005. — V. 36 (8). — P. 1661–1665.

*Wild S.H., Fortmann S.P., Marcovina S.M.* A prospective case-control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — V. 17 (2). — P. 239–245.

*Witlin A.G., Mattar F., Sibai B.M.* Postpartum stroke: a twenty-year experience // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — V. 183 (1). — P. 83–88.

### 9.1. Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одним из самых драматически протекающих острых сосудистых заболеваний и представляет собой острую окклюзию тромбом или эмболом ствола, одной или нескольких ветвей легочной артерии. ТЭЛА является составной частью синдрома тромбоза системы верхней и нижней полых вен (чаще тромбоза вен малого таза и глубоких вен нижних конечностей), поэтому сегодня принято рассматривать эти заболевания как компоненты единого патологического процесса — венозного тромбоэмболизма.

Диагностика и лечение ТЭЛА в настоящее время остаются одной из самых актуальных проблем медицины. Практическая значимость ее определяется, во-первых, явным нарастанием частоты легочных эмболий при самых разнообразных заболеваниях; во-вторых, значительным увеличением частоты послеоперационных и посттравматических эмболий, чаще возникающих при сложных хирургических вмешательствах; в-третьих, тем обстоятельством, что ТЭЛА становится третьей по частоте причиной смерти в высокоразвитых странах, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям и злокачественным новообразованиям. В экономически развитых странах 0,1% населения ежегодно погибает от ТЭЛА, т.е. 1 человек из 1000 живущих на Земле [Goodnight et al., 2001]. При обычных патологоанатомических вскрытиях ТЭЛА выявляется в 4–33% случаев, в старшей возрастной группе — более чем в 60% аутопсий.

По данным В.Б. Яковлева (1995), на 10 408 вскрытий в г. Москве ТЭЛА была выявлена в 749 случаев (7,2%).

Актуальность проблемы ТЭЛА обусловлена не только тяжестью течения заболевания и высокой летальностью, но и трудностями его своевременной диагностики. Диагностика ТЭЛА — трудная задача для практикующих врачей в связи с тем, что клиническая картина характеризуется полиморфизмом клинических синдромов и часто ассоциируется с обострением основного заболевания (ИБС, ХСН) или является одним из осложнений онкологических заболеваний, травм, обширных хирургических вмешательств, а специфические методы диагностики, такие как ангиопульмонография, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия, спиральная компьютерная и магнитно-резонансная томографии, осуществимы в единичных научно-медицинских центрах. По данным патологоанатомических исследований, в 50–80% случаев ТЭЛА не диагностируется вообще, во многих случаях ставится лишь предположительный диагноз, а правильный диагноз ТЭЛА имеет место при жизни лишь в трети случаев [Яковлев В.В., 1995].

Не будет преувеличением сказать, что в госпитальных отделениях любого профиля без труда можно обнаружить пациентов с ВТЭ. При этом клинически диагностируемые тромбозы и эмболии зачастую представляют лишь видимую «вершину айсберга», поскольку в ряде случаев венозный тромбоз протекает бессимптомно либо диагностируется уже после выписки больного из стационара, а статистические

данные учитывают в основном массивную легочную эмболию, приведшую к летальному исходу.

Следует отметить, что оценка распространенности и осложнений ТЭЛА является крайне сложной и не всегда выполнимой задачей, что объясняется объективными причинами:

- ◆ почти в 50% случаев эпизоды ТЭЛА остаются незамеченными;
- ◆ в большинстве случаев при аутопсии только тщательное исследование легочных артерий позволяет обнаружить тромбы или остаточные признаки перенесенной ТЭЛА;
- ◆ клиническая симптоматика ТЭЛА во многих случаях схожа с заболеваниями легких и сердечно-сосудистой системы; симптоматика ТЭЛА неспецифична, что часто приводит к установлению ошибочного диагноза;
- ◆ методы, применяемые для диагностики ТЭЛА, характеризуются невысокими показателями чувствительности и специфичности;
- ◆ инструментальные методы обследования больных с ТЭЛА, имеющие высокую диагностическую специфичность, доступны узкому кругу медицинских учреждений.

## 9.2. Заболеваемость

Несмотря на прогресс медицинской науки и высокий интерес к проблеме тромботических осложнений, в течение последних 40 лет заболеваемость ВТЭ не имеет тенденций к снижению. Первичная заболеваемость венозными тромбозами и ТЭЛА составляет 200 на 100 тыс., при этом на ТЭЛА приходится 96 случаев на 100 тыс. населения [Goodnight et al., 2001]. В условиях многопрофильного стационара ТЭЛА ежегодно наблюдается у 15–20 из 1000 лечившихся больных, включая подвергавшихся оперативным вмешательствам, а у 3–5 из них оно является причиной гибели [Яковлев Б.В., 1995].

В большинстве случаев причиной развития ТЭЛА является ТГВ. Несвоевременное выявление и недостаточно эффективное лечение венозного тромбоза повышает риск развития ТЭЛА. ТГВ обнаруживается при венографии у 90% больных с ТЭЛА, при этом в половине случаев он остается клинически бессимптомным [Giuntini et al., 1995]. Вследствие отрыва тромба и эмболизации ТГВ при венографии удается выявить не во всех случаях.

В последнее время отмечается неуклонный рост частоты ВТЭ. Они занимают третье место среди сер-

дечно-сосудистых заболеваний после ИБС и инсульта головного мозга. По данным ряда крупных исследований, включавших в сумме около 5500 пациентов, частота ВТЭ при отсутствии антитромботической профилактики составляет 11–15%, причем в 5% случаев развиваются жизнеугрожающие тромбозы проксимальных вен [Prandoni, 2004]. По обобщенным данным мировой литературы, венозный тромбоз при инфаркте миокарда развивается у 5–20% больных, при инсульте головного мозга — у 60–70%, заболеваниях внутренних органов — у 10–15%, после ортопедических операций — у 50–75%, простатэктомии — у 40%, в абдоминальной и торакальной хирургии — у 30% пациентов [Geerts et al., 2004]. Столь высокая заболеваемость ТГВ обусловлена изменением образа жизни современного человека (гиподинамией, характером питания, избыточной массой тела и др.), увеличением травматизма, все более частым возникновением наследственных и приобретенных нарушений системы гемостаза, распространенностью онкологических заболеваний, неконтролируемым приемом гормональных препаратов.

Выявлены различия в частоте встречаемости эпизодов ВТЭ у лиц отдельных рас. Так, венозные тромбозы в 2 раза чаще по сравнению с европейцами наблюдаются у лиц негроидной и монголоидной рас, на 30% чаще — у афроамериканцев [Ageno et al., 2006]. Реже тромбоземболические осложнения развиваются у азиатов, испанцев, японцев. Географические различия в частоте встречаемости эпизодов ВТЭ не до конца ясны. Возможно, это связано с расовыми особенностями распространения мутации FV Leiden и дефицита протеина С, не исключено также, что причиной этого являются особенности использования диагностических тестов. Так, высокая частота тромбоземболических осложнений выявляется в странах Скандинавии. Интересно, что в этих странах очень широко распространена мутация FV Leiden (встречается у 15% населения) [Kroegel et al., 2003].

## 9.3. Смертность

Тромбоземболические осложнения остаются одной из нерешенных проблем медицины. На сегодняшний день ВТЭ в большинстве случаев не диагностируются, а их клиническое значение зачастую недооценивается. Тем не менее ВТЭ является потенциально фатальным заболеванием. По данным аутопсии, ТЭЛА является непосредственной причиной госпитальной летальности у 15% пациентов [Яковлев Б.В., 1995].

Согласно данным S. Goldhaber и соавт. (1999), ежегодно в США из 300 тыс. случаев ВТЭ 50 тыс. заканчивается летальным исходом. В течение 90 дней после эпизода ВТЭ погибают 30% пациентов [Heit et al., 2001]. При этом наблюдается следующая структура летальности: в течение первого дня умирают 20% пациентов, в течение первых 7 дней — 25%, а в течение 30 дней — 30% [Kroegel et al., 2003]. Многие больные умирают в первые часы заболевания. Летальность среди пациентов без патогенетической терапии составляет 40% и более, при массивной тромбоемболии достигает 70%, а при своевременно начатой терапии колеблется от 2 до 8%. Таким образом, своевременное начало антикоагулянтной терапии позволяет в 4–6 раз снизить летальность при тромбоемболических осложнениях [Kroegel et al., 2003]. При рецидиве ВТЭ смертельные исходы наблюдаются в 5% случаев.

Смертельный исход при ТЭЛА определяется развитием правожелудочковой недостаточности и рефлекторной остановкой сердца. При массивной ТЭЛА, сопровождающейся артериальной гипотонией, госпитальная летальность достигает 20%, несмотря на терапию [Goldacre et al., 2000]. На выживаемость влияют возраст (летальность у пациентов старше 70 лет выше), наличие опухоли, тяжелой сердечной недостаточности, хронических обструктивных заболеваний легких, систолической артериальной гипертензии, длительность госпитализации, а также наличие незакрытого овального окна.

С течением времени выживаемость после перенесенных эпизодов ВТЭ уменьшается (табл. 9.1).

Таблица 9.1

#### Выживаемость после перенесенного эпизода ВТЭ

Время после первого эпизода	Выживаемость, %
0 дней	77,7
7 дней	74,8
14 дней	73,3
30 дней	72,0
90 дней	68,9
1 год	63,6
2 года	60,1
5 лет	53,5
8 лет	47,5

В последние годы во многих странах отмечается значительный рост тромбоемболических осложнений при различных заболеваниях, в том числе при

патологическом течении беременности, родах, в послеродовом периоде. По данным Всемирной организации здравоохранения, до 80-х годов прошлого столетия в структуре причин материнской смертности в индустриально развитых странах ведущее место занимали гестозы, акушерские кровотечения и инфекции (сепсис). В экономически развитых странах, где за последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от геморрагических осложнений, гестозов и сепсиса, ТЭЛА на сегодняшний день является ведущей причиной материнской смертности [de Swiet, 2000]. В России смертность от тромбоемболических осложнений колеблется от 1,5 до 2,7 на 10 тыс. родов, в структуре материнской смертности в 90-е годы тромбоемболия легочной артерии занимала 6–7-е место, являясь причиной гибели в 3,5–6,3% случаев [Письмо о материнской смертности в Российской Федерации в 2001 г.]. По зарубежным данным, частота ВТЭ у матерей составляет 2–5 случаев на 1000 родов, а смертность — 1 случай на 100 тыс. [Anderson et al., 2003]. Удельный вес тромбозов и эмболии в структуре причин материнской смертности составляет в европейских странах от 8% (Германия) до 26,3% (Швейцария). Венозные тромбозы магистральных вен, кроме того, приводят к тромбированию сосудов плаценты, значительно ухудшают маточно-плацентарное кровообращение и внутриутробное состояние плода, увеличивают перинатальную заболеваемость и смертность.

#### 9.4. Факторы риска тромбоемболических осложнений

Венозный тромбоз любой локализации может осложниться развитием ТЭЛА. Наиболее эмболоопасной его локализацией является бассейн нижней полой вены. При тромбозе подвздошно-бедренного сегмента риск ТЭЛА составляет 40–50%, при тромбозе вен голени — 1–5% [Anderson et al., 2003]. В редких случаях имеет место тромбоз в системе верхней полой вены в результате постановки венозных катетеров. Значительно реже к ТЭЛА приводят тромбы с локализацией в правом предсердии. В 13% случаев источник ТЭЛА установить не удастся.

Наиболее частым местом развития тромботического процесса являются сосуды, дренирующие мышцы голени. Если имеются клинические признаки ТГВ, то в 80% случаев тромботический процесс прогрессирует и распространяется на подколенные вены. Наиболее опасными для развития ТЭЛА являются флотирующие тромбы, имеющие точку фиксации в дистальном отделе венозного русла; остальная часть

тромба расположена свободно и на всем протяжении не связана со стенками вены, причем их протяженность может колебаться от 5 до 20 см. Флотирующий тромб обычно формируется в венах меньшего калибра, и в процессе тромбообразования распространяется проксимально в более крупные. Флотирующий тромб имеет меньший диаметр, чем просвет вены, и не дает картины тромбоза. При флотирующем тром-

бе частота развития ТЭЛА составляет 12,5%, а летальность — 5%.

Типичным гемодинамическим следствием тромбоэмболии является развитие легочной гипертензии. У больных без сопутствующих заболеваний сердца и легких она возникает при превышении пороговой величины эмболической обструкции — окклюзии 50% легочной циркуляции. В ситуациях массивной

Таблица 9.2

Факторы риска возникновения венозных тромбозов

Приобретенные	
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Возраст старше 40 лет</li> <li>◆ Предшествующие тромбозы вен</li> <li>◆ ВТЭ в семейном анамнезе</li> <li>◆ Иммобилизация</li> <li>◆ Травмы</li> <li>◆ Беременность</li> <li>◆ Роды</li> <li>◆ Ожирение</li> <li>◆ Варикозное расширение вен нижних конечностей в молодом возрасте</li> <li>◆ Дегидратация</li> <li>◆ Длительные авиаперелеты</li> <li>◆ Курение</li> </ul> <p><i>Ятрогенные причины:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Хирургическое вмешательство (особенно ортопедическое) в последние 3 мес.</li> <li>◆ Общая анестезия</li> <li>◆ Заместительная гормональная терапия</li> <li>◆ Прием оральных контрацептивов (особенно с высоким содержанием эстрогенов и ОК III поколения)</li> <li>◆ Применение контрастных веществ</li> <li>◆ Наличие венозного катетера</li> <li>◆ Наличие искусственных тканей</li> <li>◆ Гепарин-индуцированная тромбоцитопения</li> <li>◆ Химиотерапия</li> </ul>	<p><i>Заболевания:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Инфекционные заболевания/осложнения</li> <li>◆ Нефротический синдром</li> <li>◆ Инсульт</li> <li>◆ Инфаркт миокарда</li> <li>◆ Сердечная недостаточность</li> <li>◆ Артериальная гипертензия</li> <li>◆ Злокачественные опухоли</li> <li>◆ Миелопролиферативные заболевания</li> <li>◆ Полицитемия</li> <li>◆ Тромбоцитозы</li> <li>◆ Тромбоцитопеническая пурпура</li> <li>◆ Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона)</li> <li>◆ Пароксизмальная ночная гемоглобинурия</li> <li>◆ Системная красная волчанка</li> <li>◆ Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера)</li> <li>◆ ДВС-синдром</li> <li>◆ Ожоги</li> <li>◆ Заболевания легких (острые и хронические)</li> </ul>
Врожденные (генетические формы тромбофилии)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Мутация FV Leiden</li> <li>◆ Мутация протромбина G20210A</li> <li>◆ Дефицит антитромбина III</li> <li>◆ Дефицит протеина C</li> <li>◆ Дефицит протеина S</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Дисфибриногенемия (полиморфизм гена фибриногена -455G/A)</li> <li>◆ Дефицит плазминогена</li> <li>◆ Дефицит тканевого активатора плазминогена (полиморфизм в гене тканевого активатора плазминогена t-PA I/D)</li> <li>◆ Полиморфизм 675 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1)</li> <li>◆ Мутация MTHFR C677T</li> <li>◆ Дефицит FXII (F Nag 46C/T)</li> <li>◆ Дефицит HC II</li> </ul>
Факторы риска ВТЭ, которые могут быть как приобретенными, так и наследуемыми	
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Гипергомоцистеинемия</li> <li>◆ Высокий уровень фактора VIII, фактора VII</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Высокий уровень фибриногена</li> <li>◆ Антифосфолипидный синдром</li> </ul>

Таблица 9.3

Факторы риска ВТЭ [Anderson et al., 2003]

Высокий (RR > 10)	Средний (RR = 2-9)	Низкий (RR < 2)
Переломы (ноги, шейка бедра)	Злокачественные заболевания	Постельный режим более 3 дней
Артропластика (тазобедренный, коленный сустав)	Химиотерапия	Авиаперелеты
Оперативное вмешательство	Сердечная и дыхательная недостаточность	Варикозное расширение вен нижних конечностей
Тяжелая травма	Прием ЗГТ и ОК	Ожирение
Повреждение спинного мозга	Инсульт	Пожилой возраст
	Беременность и роды	
	ВТЭ в анамнезе	
	Тромбофилия	

ТЭЛА, сопровождающихся существенной легочной гипертензией, происходит реверсия межпредсердного градиента давления (в правом предсердии оно становится выше). За счет этого у больных с открытым овальным окном, которое анатомически не заращено у 25% взрослого населения, начинает функционировать право-левый шунт на уровне предсердий. Такое шунтирование крови предотвращает необратимую дилатацию правых отделов сердца и асистолию, но чревато развитием парадоксальной эмболии артерий большого круга кровообращения. Летальность при ТЭЛА у пациентов с открытым овальным окном в 9 раз выше.

Основоположником теории развития тромбозов по праву можно считать Р. Вирхова, который в 1845 г. сформулировал три основные причины тромбообразования: повреждение сосудистой стенки, замедление скорости кровотока, повышенная склонность к свертыванию крови. Несмотря на то что впоследствии было выявлено множество факторов, предрасполагающих к тромбообразованию, концепция Вирхова о патогенезе тромбоемболических осложнений остается актуальной и на сегодняшний день.

Среди факторов риска ВТЭ различают врожденные (первичные), приобретенные (вторичные) и смешанные (табл. 9.2).

Тромбоемболии являются мультифакторным заболеванием и наиболее часто проявляются при сочетании приобретенных факторов риска с врожденными аномалиями гемостаза.

Риск развития повторных венозных тромбозов зависит от длительности существования факторов риска. Если факторы риска временные, такие как, например, хирургическое вмешательство, риск развития повторных венозных тромбозов составляет только 3%

в год. При хронически существующих факторах или при идиопатических венозных тромбозах риск развития рецидивов тромбозов возрастает до 12% [Leviton et al., 1999]. Частота развития повторных эпизодов ВТЭ зависит также от длительности проведения терапии оральными антикоагулянтами после первого эпизода ТГВ или ТЭЛА (табл. 9.3).

#### 9.4.1. Приобретенные факторы риска тромбоемболических осложнений

К приобретенным факторам риска тромбоемболических осложнений относят: пожилой возраст, оперативные вмешательства, травмы, иммобилизацию, лечение в стационаре, сердечную недостаточность, инсульт, злокачественные заболевания, особенно при применении химиотерапии, варикозное расширение вен нижних конечностей (табл. 9.4).

**Возраст.** Риск развития тромбозов вен увеличивается с возрастом. Риск развития эпизодов ВТЭ увеличивается в 2 раза через каждые десять лет [Anderson et al., 2003]. Так, в возрасте до 40 лет он составляет 0,03%, от 40 до 60 лет — 0,09%, от 60 до 80 лет — 0,26%. У пациента в возрасте 85 лет риск развития ВТЭ в 15 раз выше, чем у лица в возрасте 45–55 лет [Tsai et al., 2002]. По данным крупных международных исследований, в плацебо-группах частота ТГВ составила 13 на 10 тыс. в год, ТЭЛА — 8 на 10 тыс. в год у женщин в перименопаузе (по данным исследования Women's Health Initiative — WHI) и почти на 40% больше — 22 на 10 тыс. — у пациенток более старшего возраста (в среднем 62 года) в исследовании Heart and Estrogen/Progestin replacement Study (HERS) [Grady D., 1999]. Кроме того, с возрастом увеличивается



Оценка риска тромбоземболических осложнений [Samama et al., 2003]

Фактор риска ВТЭ	Повышение риска ВТЭ по сравнению с общей популяцией
Оперативное вмешательство	4-22
Госпитализации при отсутствии хирургического вмешательства, иммобилизация	6-11
Сердечная недостаточность	1,4-9,6
Злокачественные заболевания	2-7
Злокачественные заболевания + химиотерапия	7
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2-4
Инсульт	2-3

ется риск госпитальной летальности от ВТЭ. Если у лиц до 40 лет летальность составляет только 2%, то после 80 лет эти цифры возрастают до 16%. С возрастом увеличивается и риск рецидивирования венозных тромбозов. В качестве одной из важнейших причин повышения риска ВТЭ с возрастом выделяют усиливающуюся с возрастом состояние гиперкоагуляции. Возможно, этот процесс связан с увеличением синтеза PAI-1 в условиях повышенной массы тела, эмоциональных стрессов, инсулинорезистентности, ремоделирования сосудов в процессе прогрессирующего атеросклероза [Yamamoto et al., 2005]. Так, продукция PAI-1 увеличивается под действием провоспалительных цитокинов, TGF- $\beta$ , ангиотензина II, инсулина. Интересно, что снизить уровень маркеров воспаления коагуляции удается при адекватной физической активности. В исследовании S. Wannamethee (2002) было показано, что снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний связано с уменьшением уровня маркеров воспаления и коагуляции при физической нагрузке: уровня фибриногена, FVII, FIX, vWF, D-димера, СРБ, содержания тромбоцитов и лейкоцитов. Увеличение возможности возникновения венозного тромбоземболизма с возрастом связано с появлением новых факторов риска. В течение жизни у человека может развиваться ожирение, увеличивается возможность развития злокачественных новообразований, происходят изменения в системе гемостаза и прогрессирует эндотелиопатия, что способствует тромбообразованию. Кроме того, увеличение риска развития ВТЭ у пожилых людей может быть связано с асимптомным носительством тромбофилий. Проявлять себя они часто начинают при появлении других факторов риска, количество которых увеличивается с возрастом.

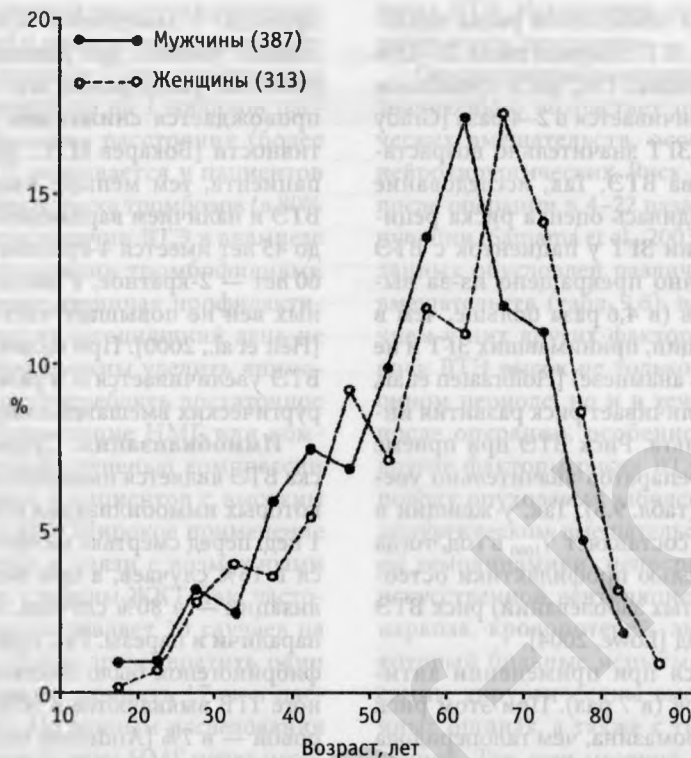
**Пол.** Данные о зависимости риска развития тромбозов от пола весьма противоречивы. В исследовании LITE было показано, что у мужчин тромбозы разви-

ваются в среднем в 1,5 раза чаще, чем у женщин, тогда как по другим данным частота ВТЭ на 20% выше у женщин [Tsai et al., 2002; Oger et al., 2000]. При этом венозные тромбозы чаще встречаются у женщин в молодом возрасте, а после 45 лет — у мужчин. Увеличение частоты встречаемости ТЭЛА с возрастом характерно для лиц любого пола (рис. 9.1).

В исследовании P. Kyrle и соавт. (2004) было показано, что у женщин риск рецидива тромбозов в 3,6 раза меньше, чем у мужчин. Так, в течение 5 лет рецидивы тромбозов развиваются у 30,7% мужчин и у 8,5% женщин.

**Избыточная масса тела.** Наличие ожирения, по данным Nurses' Health study, способствует повышению риска венозных тромбозов в 3 раза [Goldhaber et al., 1997]. Ожирение (индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>) способствует активации прокоагулянтного звена гемостаза. Жировая ткань сама по себе является гормонально активной тканью и служит источником провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6) и прокоагулянтных факторов (TF), предрасполагающих к тромбообразованию. Кроме того, обнаружена четкая связь между наличием ожирения и метаболического синдрома с протромботической мутацией PAI-1 4G/5G [Пшеничникова Е.Б. и др., 2005]. Возможно, роль в развитии тромбозов у лиц с избыточной массой тела играет гиперхолестеринемия и гиперфибриногенемия. Так, по данным A. Vaуа и соавт. (2002), уровень холестерина в крови более 5,7 ммоль/л является независимым фактором риска развития идиопатического ВТЭ, при этом риск данной патологии увеличивается почти в 3 раза. Риск ВТЭ повышается в 4 раза при уровне фибриногена более 5 г/л [Koster et al., 1994].

**Курение.** Курение является одним из ведущих факторов риска развития атеросклероза и фактором риска атеротромбоза, однако его связь с возникно-



**Рис. 9.1.** Частота ВТЭ в зависимости от возраста и пола за период 1976–1991 г. в Италии [Giuntini et al., 1995].

Соотношение ВТЭ у мужчин и женщин составляет 1:1,24. Различие в частоте возникновения тромбозов между полами проявляется начиная с 40 лет. Больше всего тромбозов выявляется в возрасте 70 лет (у мужчин немного раньше). Снижение частоты ТЭЛА после 70 лет авторы связывают с ее недостаточной диагностикой у пожилых

вением венозных тромбозов не столь очевидна. Так, согласно Nurses' Health study, риск ВТЭ у курящих возрастает более чем в 3 раза, тогда как в других исследованиях связи между курением и ВТЭ выявлено не было [Samama et al., 2003]. У курильщиков наблюдается активация процессов коагуляции и воспаления: повышается уровень фибриногена, PAI-1, FXIII. При приеме ОК наблюдается значительное повышение уровня фибриногена, однако только у курящих женщин не наблюдается компенсаторного возрастания содержания АТ III [Tapson et al., 2005].

#### **Влияние лекарственных препаратов на риск развития тромбоемболических осложнений**

**Оральные контрацептивы.** Впервые развитие тромботического эпизода после использования ОК было описано в 1961 г., когда на фоне приема 100 мг эстрогена (местранола) и прогестерона (норэтинодрела) у женщины развилась ТЭЛА. Применение ОК приводит к увеличению уровня фибриногена, развитию резистентности к АРС, повышению активности факторов VII, VIII, IX, X, снижению уровня активатора плазминогена, снижению функции антитромбина III

и протеина S, ингибированию фибринолитической активности. Кроме того, ОК обладают провоспалительными свойствами, индуцируя синтез СРБ. Все это способствует усилению тромбогенного потенциала крови. Риск развития данного заболевания повышается в 2 раза при применении ОК II поколения, в 3 раза при применении ОК III поколения, тогда как при беременности риск ВТЭ повышается в 5–6 раз. Наибольшее количество венозных тромбозов возникает в первый год приема ОК (RR = 3,6) [Brenner et al., 2002]. Особенно риск развития тромбозов при приеме ОК возрастает у женщин, имеющих врожденные формы тромбофилии. Например, при гетерозиготной мутации FV Leiden риск венозных тромбозов возрастает в 7 раз, а при гомозиготной форме — в 20–30 раз при приеме ОК II поколения и в 50 раз при применении ОК III поколения [Rosendaal et al., 2003]. Прием ОК женщиной с повышенной массой тела (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>) увеличивает риск ВТЭ в 10 раз [Abdollahi et al., 2003].

**Заместительная гормональная терапия** применяется с 1970-х годов, и в настоящее время более 30–40% женщин применяют такие препараты. Установлено,

что ЗГТ также приводит к повышению риска эпизодов ВТЭ. Хотя препараты ЗГТ содержат лишь 20–25% дозы эстрогенов современных ОК, риск тромбозов при применении ЗГТ увеличивается в 2–4 раза [Grady et al., 1998]. При приеме ЗГТ значительно возрастает также и риск рецидива ВТЭ. Так, исследование EVTET, в котором проводилась оценка риска рецидива ВТЭ при применении ЗГТ у пациенток с ВТЭ в анамнезе, было досрочно прекращено из-за высокой частоты рецидивов (в 4,6 раза больше, чем в контрольной группе женщин, принимавших ЗГТ и не имеющих эпизодов ВТЭ в анамнезе) [Hoibraaten et al., 2000]. Более того, ЗГТ увеличивает риск развития инфаркта миокарда и инсульта. Риск ВТЭ при приеме эстроген-содержащих препаратов значительно увеличивается с возрастом (табл. 9.5). Так, у женщин в возрасте 60 лет риск ВТЭ составляет  $1/1000$  в год, тогда как при приеме ЗГТ (с целью профилактики остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний) риск ВТЭ увеличивается до  $3/100$  в год [Lowe, 2004].

Риск ВТЭ повышается при применении антипсихотических препаратов (в 7 раз). При этом риск больше при приеме хлопромазина, чем галоперидола (в 24 и в 3 раза больше, чем в общей популяции, соответственно). Риск ВТЭ при приеме антипсихотиков выше в течение первых месяцев приема. Значительного повышения риска ВТЭ при приеме препаратов бензодиазенинового ряда выявлено не было [Samama et al., 2003].

Описаны случаи развития тромбозов, как артериальных, так и венозных, после применения рентгеноконтрастных веществ при проведении ангиографии или венографии. Причиной этого может быть дегрануляция тромбоцитов с высвобождением прокоагулянтов, которая увеличивается под действием не ионных контрастных средств.

**Варикозное расширение вен нижних конечностей.** При варикозном расширении вен нижних конечностей нарушения строения сосудистой стенки

приводят к замедлению кровотока в венах ног, что создает условия для развития ВТЭ. Кроме того, варикозное расширение вен нижних конечностей сопровождается снижением фибринолитической активности [Бокарев И.Н., 2005]. Чем старше возраст пациента, тем меньше взаимосвязь между риском ВТЭ и наличием варикозного расширения вен. У лиц до 45 лет имеется 4-кратное повышение риска ВТЭ, в 60 лет — 2-кратное, а после 75 лет наличие варикозных вен не повышает частоту венозных тромбозов [Heit et al., 2000]. При наличии трофических язв риск ВТЭ увеличивается в 4 раза при абдоминальных хирургических вмешательствах [Flordal et al., 1996].

**Иммобилизация.** Существенным фактором риска ВТЭ является иммобилизация. Так, у пациентов, у которых иммобилизация отмечалась в течение менее 1 нед. перед смертью, на аутопсии ВТЭ обнаруживался в 15% случаев, а при более длительной иммобилизации — в 80% случаев. Большое значение имеют параличи и парезы. Так, при исследовании с меченым фибриногеном было показано, что в парализованной ноге ТГВ выявляются в 60% случаев, тогда как в здоровой — в 7% [Anderson et al., 2003].

Отмечена связь между длительными авиаперелетами и ВТЭ. Появился даже новый синдром — «синдром экономного класса». В исследование J. Scurr и соавт. (2002) было включено 231 человек, которые были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых применялись компрессионные чулки. После авиаперелета длительностью более 8 ч было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование. При этом в группе, где применялись компрессионные чулки, признаков ВТЭ выявлено не было, тогда как в контрольной группе асимптомные ТГВ выявлялись в 10% случаев. Предполагается, что для возникновения «синдрома экономического класса» играют роль гипокинезия, стаз крови в нижних конечностях и дегидратация. Однако частота симптомных ВТЭ после авиаперелетов очень мала. Так, по данным F. Lapostolle

Таблица 9.5

ВТЭ при применении эстроген-содержащих препаратов у женщин разных возрастных групп [Lowe, 2004]

Возраст, лет	Ежегодный риск	Эффект при применении эстрогенов
Менее 30	5 на 100 тыс.	ОК — 15–30 на 100 тыс. (50–75 на 100 тыс. при беременности)
50 (средний возраст начала приема ЗГТ)	1 на 10 тыс.	ЗГТ — 3 на 10 тыс.
60–70 (максимальный риск ВТЭ в общей популяции)	1 на 1000	ЗГТ — 3 на 1000
Более 80	1%	—

и соавт. (2001), которые выявили все случаи симптомных ТЭЛА у прилетающих в один из международных аэропортов Франции в течение 7 лет, симптомная ТЭЛА развивается с частотой 1,5 на 1 миллион пассажиров, летевших на большие расстояния (более 5000 км). В основном ВТЭ развивается у пациентов при наличии других факторов риска тромбозов (в 80% случаев), в том числе и при наличии ВТЭ в анамнезе и у пациентов с наследственными тромбофилиями [Hosoi et al., 2002]. Массовая рутинная профилактика ВТЭ при авиаперелетах на сегодняшний день не рекомендуется. Пассажиры должны уделить внимание гимнастике для ног и употреблять достаточное количество жидкости. Применение НМГ или компрессионных чулок с низкой степенью компрессии (15–30 мм рт. ст.) возможно у пациентов с высоким риском ВТЭ [Chee et al., 2005]. Широкое применение аспирина не рекомендуется в связи с возможными побочными эффектами со стороны ЖКТ. Так, частота ТГВ при авиаперелетах составляет 20 случаев на 100 тыс., следовательно, чтобы предотвратить один случай ТГВ, аспирин должны принять 17 тыс. пассажиров [Loke et al., 2002]. По данным исследования LONFLIT3, применение одной дозы НМГ перед перелетом позволяет предотвратить развитие ТГВ, а при применении аспирина ТГВ наблюдались с меньшей частотой, чем в контрольной группе (3,6 и 4,8% соответственно), однако у 15% наблюдались побочные эффекты со стороны ЖКТ [Cesarone et al., 2002].

Применение хронического почечного диализа у больных с почечной недостаточностью увеличивает риск развития ТЭЛА приблизительно в 2,5 раза независимо от сопутствующей патологии. Интересен тот факт, что у молодых больных, находящихся на хроническом диализе, риск развития ТЭЛА даже выше, чем у пожилых пациентов.

В то же время при тяжелых заболеваниях печени риск развития венозных тромбозов снижается на 90%. При этой патологии часто отмечается удлинение времени свертывания крови, снижение клиренса продуктов деградации фибрина, тромбоцитопения, что, вероятно, связано с нарушением секреторной функции печени, наличием гиперспленизма. Таким образом, при тяжелых заболеваниях печени от развития венозных тромбозов защищают изменения в системе гемостаза.

В настоящее время не обнаружено связи между ВТЭ и уровнем холестерина или уровнем гликемии. Наличие хронических заболеваний легких или почечной недостаточности не приводит к увеличению

риска ВТЭ. Исключение составляют больные с нефротическим синдромом.

**Оперативные вмешательства.** Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, особенно ортопедических и нейрохирургических. Риск ВТЭ в течение 45–90 дней после операции в 4–22 раза больше, чем в общей популяции [Samama et al., 2003]. Столь большой разброс данных обусловлен различным типом оперативных вмешательств (табл. 9.6), возрастом больных, наличием у них других факторов риска ВТЭ. При этом риск ВТЭ высок не только в раннем послеоперационном периоде, но и в течение нескольких месяцев после операции, особенно у пациентов, имеющих другие факторы риска ВТЭ, и у оперированных по поводу опухолевых заболеваний. Развитие ВТЭ при хирургическом вмешательстве связано с нарушением гемодинамики, непосредственной травмой вен, искусственной вентиляцией легких при проведении наркоза, кровопотерей, эмоциональным стрессом, который больные испытывают перед операцией, и самим хирургическим вмешательством на тех или иных органах, а также с типом наркоза, иммобилизацией. Так, при местной анестезии риск развития тромбозов увеличивается в 11,5 раза, а при общей анестезии он возрастает в 19 раз [Бокарев И.Н., 2005].

Более 25% случаев ТЭЛА и ТГВ непосредственно связаны с хирургическими вмешательствами. При ортопедических операциях их частота составляет уже около 50–60%, при абдоминальных, гинекологических, урологических операциях — 30%, при операциях на спинном мозге — более 60%. При этом лишь в 5% случаев ТГВ проявляются клинически [Anderson et al., 2003].

Тромбозы, связанные с хирургическим вмешательством, как правило, начинают развиваться в глубоких венах голени еще во время операции. Развитие венозных тромбозов связано с повреждением вен. У 75% пациентов венозные тромбозы проксимальных вен развивались именно на оперированной ноге.

Риск развития венозных тромбозов повышается при тяжелых травматических повреждениях. При этом по частоте ТЭЛА на первые места выходят лица с переломами нижних конечностей, переломами позвоночника и повреждениями головного мозга. У 40% пациентов с переломами лицевой части черепа, травмами груди и живота развивается ВТЭ [Geerts et al., 1994]. При травмах высок риск развития асимптомных венозных тромбозов. ТЭЛА является наиболее

Таблица 9.6

Частота развития тромбоземболических осложнений в зависимости от вида операции [Geerts et al., 2004]

Условия для возникновения ТЭЛА	Частота ТЭЛА, %
Терапия	10–20
Общая хирургия	15–40
Крупные гинекологические операции	15–40
Крупные урологические операции	15–40
Операции на крупных суставах (тазобедренный, коленный)	40–60
Нейрохирургия	15–40
Обширная травма	40–88
Травма спинного мозга	60–80

частой причиной смерти лиц, выживших в первые сутки после травмы. Лица с локальными травмами одной области имеют более низкий риск развития венозных тромбозов по сравнению с теми, у кого имеются множественные травмы. Закрытые травмы для возникновения ВТЭ более опасны, чем открытые.

Риск развития ВТЭ высок при повреждении спинного мозга, чему способствует развитие параличей и парезов. Частота ВТЭ в течение 3 мес. после травмы спинного мозга составляет около 40%, при этом в 5% случаев выявляется ТЭЛА. Наибольший риск развития ВТЭ существует в острую фазу заболевания (в первые 2 нед.), а при сроке травмы более 3 мес. риск ВТЭ значительно снижается [Anderson et al., 2003]. Причины подобного феномена до конца не понятны. В качестве возможных причин называют атрофию мышц голени, вены которых являются наиболее частым местом формирования тромбозов, а также развитие коллатеральной венозной сети вокруг тромбированной вены, что приводит к полному выключению последней из кровотока.

Риск развития ВТЭ в хирургии зависит от ряда факторов: возраста пациента, объема хирургического вмешательства, наличия сопутствующих факторов риска (табл. 9.7). Так, у пациентов с опухолями в послеоперационный период риск развития ТГВ выше

в 2 раза, а ТЭЛА — в 3 раза, чем при аналогичных операциях без рака. Возникновение ВТЭ после операции возможно даже в отдаленные после нее сроки. Так, 25% ТЭЛА возникает на 15–30-й день после операционного вмешательства, а у 15% пациентов проявляется более чем через месяц после операции [Hansson et al., 1997].

**Госпитализация.** У пациентов, причины госпитализации которых не связаны с хирургическими болезнями, риск развития тромбозов почти в 6–11 раз выше, чем в популяции (при отсутствии профилактического лечения) [Rosendaal et al., 1999; Grady et al., 2000]. При этом значительное снижение физической активности выявляется у 25% пациентов с ВТЭ. При иммобилизации риск ВТЭ в среднем возрастает в 6 раз [Samama et al., 2003].

Среди госпитализированных пациентов 60% с ВТЭ приходится на долю терапевтических больных [Goldhaber et al., 2004], хотя риск развития ТЭЛА у хирургических пациентов выше. Возможно, это связано с тем, что на операцию подбираются соматически сохранные пациенты, хорошо подготовленные терапевтически, у которых хронические заболевания находятся в стадии компенсации.

**Инсульт.** В неврологической практике риск развития ВТЭ особенно высок при инсультах. Развитие венозных тромбозов зависит от наличия паралича,

Таблица 9.7

ВТЭ в общей хирургии при отсутствии профилактического лечения

ВТЭ	Частота ВТЭ, %
Тромбозы глубоких вен нижних конечностей	17–21
Тромбозы глубоких вен нижних конечностей при опухолях	25–33
Проксимальные тромбозы	6–8
Все случаи ТЭЛА	1,3–2,0
Фатальные случаи ТЭЛА	0,9



длительности постельного режима, наличия мерцательной аритмии и сердечной недостаточности. При наличии инсульта риск ВТЭ повышается в 3 раза [Heit et al., 2000]. В период реабилитации после инсульта ВТЭ развиваются у 11% пациентов в течение 60 дней [Oczkowski et al., 1992].

**Инфаркт миокарда.** Риск ВТЭ повышается у пациентов с ИМ и соответствует средней степени риска у пациентов хирургического стационара (20% ВТЭ, среди которых в 2% случаев выявляются симптомные тромбозы). Обычно тромбоемболические осложнения развиваются на 10–14-й день инфаркта миокарда. Риск ВТЭ повышается в 6 раз в течение 90 дней после ИМ и сохраняется повышенным в 2 раза в течение последующих 4 лет [Grady et al., 2000]. При этом у пациентов с ИМ выявляется ряд факторов риска развития венозных тромбозов: пожилой возраст, иммобилизация, явления стаза вследствие сердечной недостаточности. Требуется изучения наличие связи непосредственно между ВТЭ и ИМ.

**Сердечная недостаточность.** Риск ВТЭ повышается в 3 раза при наличии сердечной недостаточности [Samama et al., 2000]. В исследовании Medical Patients with Enoxaparin (MEDENOX) у 15% пациентов с сердечной недостаточностью класса III–IV по NYHA при отсутствии антитромботической профилактики развивались ВТЭ [Kleber et al., 1999]. При этом стоит отметить, что наиболее тяжелые инкурабельные пациенты, у которых можно предполагать еще большую частоту ВТЭ, были исключены из исследования.

**Хроническая обструктивная болезнь легких.** Вопрос о повышении риска ВТЭ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких до сих пор остается спорным. Диагностика ТЭЛА у таких пациентов при помощи традиционных инструментальных методов затруднена. Однако в ряде исследований взаимосвязь между хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ВТЭ все же была обнаружена. Так, в исследовании В. Schonhofer и соавт. (1998) у пациентов с ХОБЛ ТГВ при госпитализации по данным УЗИ выявлялись у 10,7% пациентов, а у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) вследствие декомпенсации заболеваний легких, ТГВ при отсутствии антикоагулянтной профилактики выявлялись в 28% случаев [Fraisie et al., 2000].

**Тромбоемболические осложнения в анамнезе.** У пациентов с ВТЭ в анамнезе наблюдается повышение риска рецидива ВТЭ, особенно при наличии сопутствующих факторов (операция, иммобилизация). Так, у 18% пациентов с тромбозами в анамнезе отме-

чается по крайней мере 1 эпизод ВТЭ, а у пациентов с ВТЭ наследственный анамнез по данному заболеванию отягощен в 3 раза чаще, чем в общей популяции [Anderson et al., 2003]. У пациентов с ВТЭ в анамнезе риск венозного тромбоза почти в 5 раз выше, чем в общей популяции [Samama et al., 2003]. Кроме того, риск ВТЭ повышается в 4 раза у пациентов с тромбозом поверхностных вен в анамнезе [Heit et al., 2000]. По данным Prandoni и соавт. (1996), риск рецидива ВТЭ составляет 18% в течение 2 лет после первого эпизода ВТЭ, 25% в течение 5 лет и 30% в течение 8 лет. При этом риск рецидива в течение длительного времени сохраняется у пациентов с опухолевыми заболеваниями и тромбофилиями, чего не отмечается у пациентов, у которых тромбоз возник на фоне таких транзиторных факторов риска, как хирургическое вмешательство или переломы.

**Повышенный уровень D-димера.** В проспективном исследовании M. Cushman и соавт. (2005) риск развития тромбозов у пациентов с изначально высоким уровнем D-димера до 4 раз выше. В многофакторном анализе с учетом массы тела, возраста пациентов, наличия мутаций FV Leiden и протромбина G20210A, повышенного уровня фактора VIII было показано, что высокий уровень D-димера является независимым фактором риска ВТЭ. Это понятно, учитывая то, что уровень D-димера отражает состояние гиперкоагуляции. В настоящее время активно изучается вопрос о возможности использования D-димера для оценки риска рецидива ВТЭ и для определения необходимости в длительной антикоагулянтной терапии.

**Злокачественные заболевания.** Тромбогенный потенциал крови повышается и при злокачественных опухолях. Риск ВТЭ при оперативных вмешательствах у пациентов с опухолевыми заболеваниями в 2–3 раза выше, чем у пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам при отсутствии опухолей [Anderson et al., 2003]. Иногда венозные тромбозы являются первым проявлением опухоли. Впервые взаимосвязь между ВТЭ и злокачественными новообразованиями описал Арман Труссо в 1865 г. Причиной развития ВТЭ в онкологии является сама опухоль (многие опухоли продуцируют факторы, способствующие гиперкоагуляции), возраст, предоперационная госпитализация и иммобилизация, продолжительность операции, травматичное и экстенсивное хирургическое вмешательство, химиотерапия, радиотерапия, установка центрального венозного катетера, большая кровопотеря и большие объемы переливаемой жидкости, хирургические манипуляции вблизи

венозных стволов, венозный застой из-за опухолевой компрессии вен, инвазия опухоли в венозную стенку, приводящая к формированию опухолевой тромбы, нерадикальное оперативное вмешательство. Экспериментально подтверждено, что раковые клетки могут вызывать повреждение эндотелия и что существует комплексная связь между опухолевыми клетками, клетками эндотелия и тромбоцитами. Существенно увеличивается риск тромбозов при наличии предшествующей гиперкоагуляции. Так, у пациентов с мутацией FV Leiden и протромбина G20210A риск тромбоземболических осложнений при опухолевых заболеваниях возрастает в 12 раз [Blom et al., 2005].

Тромбоземболические осложнения развиваются у 10% пациентов с опухолями [Kroegel et al., 2003]. Развитие поверхностных и мигрирующих тромбозов всегда должно заставлять думать о возможном наличии неоплазм. При этом часто у таких пациентов других факторов риска ВТЭ не обнаруживается и тромбоз рассматривается как «идиопатический». Так, у пациентов с идиопатическими тромбозами опухолевые заболевания выявляются в 4–5 раз чаще по сравнению с пациентами, имеющими различные факторы риска ВТЭ [Prandoni et al., 2005]. Опухолевые заболевания развиваются у 20% пациентов, перенесших ВТЭ, при этом в 25% случаев ВТЭ является первым проявлением опухолевого процесса [Kroegel et al., 2003]. Показано, что при развитии тромбоземболических осложнений в возрасте до 50 лет риск заболеть злокачественными заболеваниями в 20 раз больше, чем в общей популяции; у лиц в возрасте 70 лет подобной закономерности не отмечается. Риск развития тромбозов у пациентов с опухолями в 2–7 раз выше, чем в общей популяции; риск тромбоземболических осложнений в 2 раза выше при оперативном вмешательстве по поводу опухолей, чем по другим причинам [Samama et al., 2003; Blom et al., 2005]. Наиболее часто тромбозы развиваются при раке легких, желудка, поджелудочной железы, яичников, опухолях печени, головного мозга, лимфомах. В большинстве случаев тромбозы развиваются в первые месяцы после установки диагноза опухоли. Наибольший риск тромбозов отмечается у пациентов с распространенными метастазами.

Тромбоземболические осложнения являются причиной уменьшения продолжительности жизни у онкологических больных и служат второй причиной смерти после основного заболевания. Тромбоземболические осложнения являются причиной смерти у 1 из 7 пациентов со злокачественными заболеваниями

ми, при этом у 60% из них наблюдаются локализованные операбельные опухоли, при которых продолжительность жизни при отсутствии ВТЭ могла бы быть достаточно высокой [Prandoni et al., 2005]. По данным W. Levitan и соавт. (1999), риск рецидива и смерти у пациентов с ВТЭ при наличии опухолевых заболеваний в течение периода наблюдения длительностью 6 мес. в 3 раза выше, чем у пациентов без опухолей. Таким образом, при наличии необъяснимых рецидивирующих тромбозов следует с высокой степенью вероятности предполагать наличие опухоли.

Интересно, что хотя опухолевые заболевания в основном диагностируются в течение 6 мес. после развития ВТЭ, риск развития злокачественных заболеваний у пациентов с ВТЭ выше и в течение последующих 10 лет. Таким образом, прокоагулянтное состояние может существовать в течение значительного периода времени до формирования опухоли, кроме того, не исключено наличие общих факторов риска опухолевых заболеваний и тромбозов.

Большой риск развития ВТЭ выявляется у пациенток гинекологического стационара. При этом наиболее высокий риск развития ТЭЛА отмечается у пациенток с опухолями малого таза. Это связано с наличием самой опухоли, сдавлением ею вен малого таза, а также с пожилым возрастом больных. В послеоперационном периоде присоединяются и другие факторы риска, такие как повреждение интимы, особенно когда удаляются лимфатические узлы малого таза, длительность операции, ограниченная мобильность пациенток в послеоперационном периоде.

Проведение химиотерапии также связано с повышенным риском тромбозов, что обусловлено повреждением эндотелия, как быстроразвивающимся, так и отсроченным, особенно если применяется тамоксифен — антиэстроген (один или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами). Так, при применении тамоксифена риск ВТЭ при раке молочной железы увеличивается в 7 раз [Heit et al., 2000]. Показано, что при применении тамоксифена существенно снижается уровень антитромбина III и протеина С, что может являться причиной протромботического эффекта данного препарата [Cushman et al., 2003]. Наиболее часто тромбоземболические осложнения на фоне химиотерапии развиваются у пациентов с раком желудка, легких, лимфомами.

**Венозные катетеры.** У пациентов с венозными катетерами повышается риск развития тромбозов вен верхних конечностей в 6 раз, кроме того, при постановке катетера в бедренную вену риск илиофемо-



рального тромбоза также возрастает в 6 раз [Samama et al., 2003].

**Атеросклероз.** Все больше данных появляется о связи венозных и артериальных тромбозов. С современных позиций механизмы атеротромбоза, так же как и механизмы венозных тромбозов, можно описать при помощи триады Вирхова. Так, основную роль в патогенезе артериальных тромбозов играют: воспаление, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция (т.е. первый компонент триады Вирхова — повреждение сосудистой стенки), изменение реологических свойств крови в условиях атеросклеротического поражения, турбулентный кровоток в области бифуркаций сосудов (т.е. нарушения тока крови) и нарушение функций тромбоцитов, процессов коагуляции, фибринолиза, гормональные, метаболические нарушения. Показано, что тромбоциты играют существенную роль не только в формировании тромбов в артериальном русле, которые часто называют «белыми тромбами» и которые преимущественно образованы лейкоцитами, но и в формировании тромбов в венозном русле. Последние традиционно носят названия «красных тромбов» вследствие преобладания фибрина и эритроцитов. Однако по последним данным тромбоциты являются важнейшими участниками образования венозных тромбов. В исследованиях с тромбоцитами, мечеными радиоактивной меткой, было показано, что первыми в венозный тромб включаются именно тромбоциты. Кроме того, в условиях ТЭЛА выявляется повышенное выделение с мочой TxA<sub>2</sub>, являющегося фактором активации тромбоцитов [Jerjes-Sanchez, 2004]. По данным крупных исследований, включавших около 88 тыс. пациентов с ТГВ и ТЭЛА (Antiplatelet Trialists' Collaboration, Antithrombotic Trialists' Collaboration, Pulmonary Embolism Prevention Trial), антитромботическая терапия позволяет на 40% снизить частоту ТЭЛА, при этом частота летальной ТЭЛА снижается более чем на 50% и на 30% снижается развитие ТГВ [Spbiesczyk et al., 2002]. Так, по данным С. Hong (2005), у пациентов с ВТЭ в 4,3 раза чаще выявляется кальцификация коронарных артерий по данным компьютерной томографии. Авторы указывают на то, что атеросклероз, артериальная гипертензия и сахарный диабет являются независимыми факторами риска ВТЭ. Связь атеросклероза и венозных тромбозов увеличивается с возрастом [Prandoni et al., 2003]. Такие факторы риска, как курение, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, являются факторами риска не только артериальных, но и венозных тромбозов

[Goldhaber et al., 1997]. В проспективном исследовании С. Вещатини и соавт. (2005) было показано, что сердечно-сосудистые заболевания являются самой главной причиной летальности у пациентов, перенесших ТЭЛА. При этом риск атеротромбоза в 7 раз выше у пациентов с идиопатическими тромбоэмболическими осложнениями, чем у пациентов, у которых имелись факторы риска венозных тромбозов. Таким образом, идиопатический ВТЭ можно рассматривать как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний в будущем, причем частота последних значительно увеличивается в первые 3 года после эпизода ВТЭ. Следовательно, длительная антикоагулянтная терапия у пациентов с идиопатическими ВТЭ может обеспечить профилактику рецидивов не только венозных тромбозов, но и атеротромбозов.

По данным Р. Prandoni и соавт. (2003), существует связь между венозными тромбозами и атеросклерозом. Так, у пациентов со спонтанными тромбозами вероятность атеросклеротических изменений по данным УЗИ сонных артерий в 2,3 раза больше, а у пациентов с тромбозами, связанными с временными факторами риска, в 1,8 раза больше, чем в группе контроля. Учитывая большую роль тромбофилий в возникновении спонтанных венозных тромбозов, можно предположить, что она также имеет важное значение для развития атеротромбоза. Интересно, что при тромбофилии повышается риск не только венозных, но и артериальных тромбозов. Так, по данным исследования EPICOT, риск ИМ при наличии тромбофилии увеличивается в 12 раз у мужчин и в 7 раз у женщин [Vossen et al., 2005]. Это еще раз подтверждает то, что тромбофилия может быть интегральным фактором риска как венозных, так и артериальных тромбозов.

Одним из общих факторов риска ВТЭ и атеротромбоза является повышенный уровень FVIII, при этом риск венозных тромбозов повышается в 3,7 раза, ИМ — в 4 раза, а периферических заболеваний артерий — почти в 9 раз [Jerjes-Sanchez, 2004]. Общими факторами риска венозных и артериальных тромбозов являются также антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, протеинов С и S, пожилой возраст. Вопрос о взаимосвязи артериальных и венозных тромбозов является чрезвычайно интересным, особенно учитывая то, что причина ВТЭ остается неизвестной в 30% случаев. В условиях атеросклероза происходит системная активация коагуляции и воспалительного ответа, что может способствовать возникновению ВТЭ.

Интересно, что при применении статинов уменьшается не только риск развития артериальных, но и венозных тромбозов. Так, по данным исследования J. Ray и соавт. (2001), риск ВТЭ при приеме статинов снижается на 20%, а по данным исследования HERS — на 50% [Grady et al., 2000].

Требуется дальнейших исследований взаимосвязь между венозными и артериальными тромбозами, роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе этих процессов, а также возможность одновременного тромбообразования как в артериальном, так и в венозном русле в остром периоде ВТЭ.

Весьма интересные данные были получены в исследовании С. Vecattini и соавт. (2005). Летальность у пациентов, перенесших тромбоземболические осложнения, составляет 29%, что на 30% выше, чем ожидалось на основании ретроспективных исследований. Это в первую очередь обусловлено высокой частотой развития онкологических заболеваний, ИМ и инсультов. За период наблюдения сроком 28 мес. основной причиной смерти у пациентов с ВТЭ были сердечно-сосудистые заболевания (42%). При этом риск развития ИМ и инсульта был в 7 раз выше у пациентов с идиопатическим ВТЭ по сравнению с ВТЭ, связанным с внешними временными факторами.

**Гепарин-индуцированная тромбоцитопения.** Как ни парадоксально, ТЭЛА может возникнуть и при проведении терапии гепарином при развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении. В основе этого феномена лежит иммунная тромбоцитопения. Это осложнение развивается приблизительно у 1–5% пациентов, получающих нефракционированный гепарин и гораздо реже при применении низкомолекулярного гепарина. Несмотря на выраженную тромбоцитопению, кровотечения при ГИТ практически не развиваются, зато характерны множественные венозные и артериальные тромбозы. Заподозрить наличие гепарин-индуцированной тромбоцитопении можно при снижении количества тромбоцитов на 50% от первоначального уровня на 3–14-й день лечения гепарином. При этом применение как НГ, так и НМГ противопоказано.

**Группа крови.** Обнаружено, что повышение риска развития ТГВ и ТЭЛА имеет определенную связь с группой крови. Лица, обладающие группой крови 0, в 1,5 раза чаще имеют венозные тромбозы. При проведении многофакторного анализа показано, что повышение риска ВТЭ у лиц с первой группой крови связано с более высоким уровнем у них фактора VIII свертывания крови [Koster et al., 1995].

**Воспаление.** Риск тромбоземболических осложнений повышается у пациентов при наличии воспалительных заболеваний. Так, риск ВТЭ повышается при наличии инфекционных заболеваний; при воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона, неспецифическом язвенном колите) риск ВТЭ в 3 раза больше, чем в общей популяции [Bernstein et al., 2001].

В последнее время все больше данных свидетельствует о связи тромбоземболических осложнений и процессов воспаления. По данным Р. Kamphuisen и соавт. (1999), уровень СРБ у пациентов, перенесших ВТЭ, значительно выше, чем у здоровых людей. Последнее исследование R. Vormittag и соавт. (2005) свидетельствует об увеличении риска венозных тромбозов при повышенном уровне СРБ и при отсутствии других факторов риска. В то же время ряд авторов не находят связи венозных тромбозов с острофазовым воспалительным ответом. Такие острофазовые показатели, как фибриноген, фактор VIII, vWF, тесно коррелируют с риском развития венозных тромбозов. Однако одновременное наличие повышенного уровня СРБ и этих факторов не увеличивает риск ВТЭ. Это может свидетельствовать о том, что повышенный уровень фибриногена, фактора VIII и vWF является фактором риска венозных тромбозов, независимым от наличия системного воспалительного ответа. Кроме того, Т. Sailer и соавт. (2005), исследуя женщин с положительной пробой на ВА, обнаружили у них активацию системного воспалительного ответа, однако не нашли различий в уровне СРБ у женщин, перенесших и не перенесших эпизод венозного тромбоза.

По данным van Aken и соавт. (2002), повышение уровня IL-8 является независимым фактором риска венозного тромбоза (RR = 1,7), особенно у лиц старшего возраста. IL-8 является важнейшим участником воспалительного процесса. Он служит хемоаттрактантом для лейкоцитов, обеспечивает их адгезию к эндотелию. На модели венозного стаза было показано, что моноциты являются первыми клетками, взаимодействующими с эндотелием. Кроме того, недавно была выявлена способность IL-8 активировать экспрессию тканевого фактора на моноцитах, что также способствует развитию прокоагулянтного состояния.

Одной из важнейших причин развития венозного тромбоза является резистентность к активированному протеину С. Чаще всего она связана с мутацией FV Leiden, кроме того, резистентность к APC выявляется при беременности, при применении эстрогенов, при АФС, при повышенном уровне FVIII. Возможно, резистентность к APC возрастает в условиях активации

системного воспалительного ответа. Влияние на содержание фактора VIII и на чувствительность к APC может оказывать полиморфизм генов провоспалительных цитокинов и хемокинов. При исследовании зависимости содержания фактора VIII и чувствительности к APC от полиморфизма генов IL-1 $\beta$  (+3954C/T), IL-6 (-174G/C), MCP-1 (-2518A/G) была выявлена взаимосвязь между резистентностью к APC и полиморфизмом гена MCP-1 [Gonzalez-Ordóñez A., 2004].

Следует отметить, что данные литературы о конкретных механизмах влияния системного воспалительного ответа на развитие венозных тромбозов весьма ограничены. Для выяснения этих чрезвычайно важных процессов необходимы дальнейшие исследования.

#### 9.4.2. Врожденные факторы риска ВТЭ

Несмотря на пристальное внимание к проблеме тромбозов и изучению факторов, предрасполагающих к их развитию, примерно в 50% случаев причину тромбоемболических осложнений выявить не удается [Anderson et al., 2003]. Огромный прогресс в понимании причин и патогенетических механизмов возникновения ВТЭ был сделан благодаря открытию и изучению наследственных и приобретенных тромбофилий.

За последние годы существенный прогресс был достигнут в изучении антифосфолипидного синдрома. Циркуляция антифосфолипидных антител в общей популяции оценивается как 1–5% (табл. 9.8), при этом частота выявления АФС возрастает с возрастом, при наличии атеросклероза, опухолевых и воспалительных заболеваний [Perti et al., 2000]. Частота развития ВТЭ при наличии АФА составляет 6–8%. Риск ВТЭ у пациентов с АФА возрастает почти в 6 раз [Ginsburg et al., 1992]. Риск венозных тромбозов повышается также и при вторичном АФС. У пациентов с СКВ риск ВТЭ значительно возрастает при наличии ВА (в 5,6 раза) и АКЛ (в 2,2 раза). Кроме того, у пациентов с СКВ тромбозы преимущественно развиваются в течение короткого периода времени после дебюта заболевания; частота ВТЭ увеличивается с возрастом, при большей активности процесса у курящих, при приеме больших доз глюкокортикоидов [Calvo-Alen et al., 2005].

В какой степени наличие наследуемого или приобретенного маркера тромбофилий увеличивает риск ВТЭ, показано в табл. 9.9.

Резистентность к APC выявляется у 20–60% пациентов с рецидивирующими ВТЭ [Anderson et al.,

2003]. Важнейшей причиной резистентности к APC и одной из самых частых генетических мутаций, обуславливающих развитие тромбоза, является мутация FV Leiden. При этом риск тромбозов у гетерозигот увеличивается в 6–8 раз, а у гомозигот — в 80 раз [Rosendaal et al., 1995]. У пациентов моложе 30 лет риск ВТЭ при наличии гомозиготной мутации FV Leiden был выше, чем в общей популяции, в 140 раз, у лиц в возрасте 30–50 лет — в 100 раз, а у лиц старше 50 лет — в 30 раз. Открытие резистентности к APC сыграло поистине революционную роль в учении о тромбофилиях, так как позволило выявить предрасположенность к тромбозам более чем у 70% лиц, страдающих венозными тромбозами и ТЭЛА. Следует помнить о том, что у молодых пациентов с ВТЭ при отсутствии других факторов риска, с отягощенным наследственным анамнезом по данному заболеванию, следует заподозрить наличие тромбофилии. Кроме того, у таких пациентов значительно выше риск рецидивов ВТЭ. Риск ВТЭ значительно возрастает у пациентов с приобретенными факторами риска тромбозов при одновременном наличии генетических аномалий в системе гемостаза. Так, у пациентов старше 70 лет с ВТЭ мутация FV Leiden была выявлена в 11% случаев [Ridker et al., 1997]. Эта мутация выявляется у 60% женщин, у которых тромбозы развились на фоне приема ОК [Vandenbroucke et al., 1994].

Дефицит протеинов С и S выявляются у 10% пациентов с рецидивирующими ВТЭ. У 50% пациентов с гетерозиготным дефицитом этих антикоагулянтов развиваются тромбозы к 50 годам [Alaart et al., 1993]. В исследовании семей с дефицитом протеина С было показано, что в течение жизни риск развития тромбоцических осложнений с данной аномалией гемостаза при наличии семейного анамнеза ВТЭ равен 80%, что составляет приблизительно 2,5% в год. Интересно, что у членов семьи обследованных пациентов, которые не имели дефицита протеина С, риск тромбозов тем не менее был на 10% выше, чем в общей популяции [Alaart et al., 1993]. Следовательно, столь высокий риск тромбозов у пациентов с дефицитом протеина С может объясняться одновременным наследованием других тромбофилий.

Наибольший тромбогенный потенциал характерен для дефицита АТ III. Так, по данным E. Thaler и соавт. (1981), у 85% пациентов с дефицитом АТ III к 50 годам развиваются тромбоемболические осложнения. Данные о риске тромбоцических осложнений при наличии дефицита протеина С существенно различаются в семейных исследованиях и при включении в исследо-

Таблица 9.8

Распространенность генетических тромбофилий в общей популяции и у больных с тромбозами [Anderson et al., 2003]

Маркер тромбофилии	В популяции, %	У больных с тромбозами, %	У больных с ВТЭ старше 45 лет, рецидивирующие или не рецидивирующие, %
Дефект антитромбина III	0,02–0,17	1,1	0,5–4,9
Дефицит протеина С (гетерозиготная мутация)	0,14–0,5	3,2	1,4–8,6
Дефицит протеина S	Точно не известно	2,2	1,4–7,5
Резистентность к APC	3,6–6,0	21	10–64
Протромбин G20210A	1,7–3,0	6,2	18

Таблица 9.9

Маркеры тромбофилий и вероятность тромбоза [Samama et al., 2003; Cushman et al., 2004]

Маркер	Тип наследования	Степень возрастания
Протромбин G20210A	Гетерозиготный	3–4
FV Leiden	Гетерозиготный	5–10
	Гомозиготный	50–140
Дефицит протеина С	Гетерозиготный	1,7–6,5
Дефицит протеина S	Гетерозиготный	1,7–6,5
Дефицит АТ III	Гетерозиготный	10–40
Мутации FV Leiden + протромбин G20210A	Двойной гетерозиготный	20
Дефицит протеинов С и S	Гомозиготный	80–100
FVIII более 150%	—	5–6
Повышенный уровень фактора IX	—	2,5
Повышенный уровень фактора XI	—	2,2
Гипергомоцистеинемия	—	2–3
ВА	—	6–8
Антитела к кардиолипину	—	2–3

вания пациентов со спорадическими случаями ВТЭ. Так, по данным I. Martinelli и соавт. (1998), при анализе случаев ВТЭ в 150 семьях было показано, что риск ВТЭ повышается в среднем в 43 раза при наличии дефицита АТ III, в 31 раз — при наличии дефицита протеина С и в 36 раз — при дефиците протеина S. В то же время относительный риск ВТЭ у пациентов с гетерозиготным дефицитом протеина С оценивается как 5–7 по сравнению с общей популяцией, а риск развития ВТЭ в течение жизни составляет 25%.

При наличии гетерозиготной мутации протромбина риск ВТЭ повышается в 3 раза. У пациентов с ВТЭ мутация протромбина выявляется в 6% случаев, а у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом по ВТЭ — в 18% случаев [Poort et al., 1996].

Фактором риска ВТЭ является также повышение уровней прокоагулянтных факторов VIII, IX, XI.

По данным Leiden Thrombophilia Study, у пациентов с концентрацией FVIII, превышающей 150% от нормального уровня, риск ВТЭ повышается в 5 раз, а при повышенном уровне факторов IX и XI — в 2,5 и 2,2 раза соответственно [Kyrcle et al., Meijers et al., 2000]. Повышенный уровень FVIII выявляется в среднем у 25% пациентов с ВТЭ [Cushman et al., 2005].

Существенным прогрессом в понимании повышенной склонности к тромбообразованию стало обнаружение связи между частотой тромбозов и уровнем гипергомоцистеина крови. Гипергомоцистеинемия повышает склонность к развитию тромбозов в 2,5 раза [den Heijer et al., 1998]. Гомоцистеин — аминокислота, образующаяся в ходе метаболизма метионина. Гипергомоцистеинемия способствует активации прокоагулянтов и подавлению антикоагулянтных механизмов. Гомоцистеин ингибирует тромбомодулин

(активатор протеина С), снижает активность протеинов С и S, активирует прокоагулянтные факторы V и VII, угнетает активность антитромбина III, усиливает агрегацию тромбоцитов. Тем самым гомоцистеин способствует возникновению венозных тромбозов и способствует развитию атеротромбоза. Уровень гомоцистеина повышается с возрастом, у женщин в постменопаузе, при артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, кроме того, он зависит от функции почек, курения, употребления кофе и алкоголя. Наиболее частой причиной гипергомоцистеинемии является мутация в гене MTHFR C677T. Эта форма тромбофилии является самой распространенной в популяции. Так, среди европейцев 10–13% являются гомозиготами по этой мутации, и при субоптимальном потреблении фолатов у них умеренно (на 50%) повышается уровень гомоцистеина. Риск тромботических осложнений (как первого эпизода, так и рецидива) у пациентов с гипергомоцистеинемией в 2–3 раза больше, чем в популяции [Bos et al., 1998].

Интерес к гипергомоцистеинемии как фактору риска артериальных и венозных тромбозов очень велик, что связано с тем, что гипергомоцистеинемия является единственной аномалией гемостаза, которую можно достаточно легко скорректировать при помощи витаминотерапии. Так, например, по данным ряда исследователей, обнаруживается слабая связь между мутацией MTHFR C677T [Tsai et al., 2003] и ВТЭ, что, возможно, обусловлено большим потреблением витаминов группы В и фолатов в ряде стран.

Гипергомоцистеинемия, дефицит фолатов и витамина В<sub>12</sub> являются независимыми факторами риска ВТЭ. Риск ВТЭ составляет 1,48 (1,05–2,08) при гипергомоцистеинемии более 15 мкмоль/л; 3,14 — при содержании фолатов менее 4,9 нмоль/л и 1,4 — при уровне витамина В<sub>12</sub> менее 253 пмоль/л [Oger et al., 2006]. Таким образом, риск ВТЭ при снижении уровня фолатов и витамина В<sub>12</sub> обусловлен не только гипергомоцистеинемией. По данным метаанализа M. Den Heijer и соавт. (2005), гипергомоцистеинемия повышает риск ВТЭ на 23% в проспективных исследованиях и на 60% в ретроспективных. При генотипе MTHFR 677TT риск ВТЭ на 20% больше, чем при генотипе 677CC.

Недавно появились весьма интересные данные о связи между низким уровнем витаминов группы В и риском развития ВТЭ. Причем подобный эффект обусловлен не только влиянием на уровень гомоцистеина; показано, что низкий уровень витамина В<sub>6</sub> является независимым фактором риска ВТЭ [den Heijer

et al., 2006]. Витамины группы В влияют не только на уровень гомоцистеина; так, применение фолатов и витамина В<sub>6</sub> уменьшает риск атеротромбоза, что отчасти связано с подавлением функции тромбоцитов. Низкий уровень В<sub>6</sub> выявляется у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и коррелирует с содержанием СРБ и  $\alpha_2$ -гликопротеина [Eichinger et al., 2006]. В исследовании M. Cattaneo и соавт. (2001) было показано, что низкий уровень витамина В<sub>6</sub> связан с двукратным увеличением риска развития ВТЭ. Имеются также данные о повышенном риске рецидива ВТЭ у пациентов с низким уровнем витамина В<sub>6</sub>. Так, в исследовании VITRO снижение риска ВТЭ ассоциировалось с повышением риска рецидива ВТЭ в течение 5 лет в 2,4 раза, тогда как при витаминотерапии повышенного риска рецидива ВТЭ отмечено не было [Eichinger et al., 2006]. Эти весьма обнадеживающие данные позволяют предполагать эффективность такого простого и доступного метода, как витаминотерапия, для профилактики ВТЭ. Однако требуются дальнейшие, более крупные исследования для установления роли низкого уровня витаминов группы В в патогенезе ВТЭ, определения эффективности витаминотерапии для профилактики тромбоемболических осложнений и необходимости рутинного скрининга дефицита витаминов группы В у пациентов с ВТЭ наряду с другими тромбофилиями.

Нередко у лиц с ВТЭ наблюдается сочетание нескольких маркеров тромбофилий. Это, несомненно, увеличивает вероятность возникновения тромбоза. Почти у 40% лиц, у которых дефект протеина S проявляется клинически, одновременно обнаруживается мутация FV Leiden, а у 30% из них — носительство гена протромбина G20210A. В то же время сочетание мутации FV Leiden и протромбина G20210A встречается у 10% таких пациентов. При этом риск ВТЭ повышается в 20 раз по сравнению с общей популяцией, а риск рецидива увеличивается в 3 раза [Emmerich et al., 2001; de Stefano et al., 1999]. При наличии одновременно мутаций FV Leiden и дефицита протеина С или S риск ВТЭ возрастает соответственно в 17 и в 1,7 раза по сравнению с носителями только мутации FV Leiden [Meinardi et al., 2001]. Риск венозных тромбозов возрастает в 6 раз по сравнению с общей популяцией при наличии одновременно гетерозиготной мутации PAI-1 (4G/5G) и мутации протромбина G20210A и в 13 раз при наличии гомозиготной мутации PAI-1 (4G/4G) одновременно с мутацией протромбина [Barcellona et al., 2003]. Поэтому у пациентов с мутацией протромбина целесообразно про-

водить скрининг на наличие мутации PAI-1 с целью более точного определения риска ВТЭ.

Частота возникновения тромбозов у носителей генетических мутаций в большой степени зависит от возраста, окружающей среды и наличия иных мутаций. Нередки случаи, когда лица являются носителями маркера тромбофилий, но не имеют никакой клинической симптоматики заболевания при отсутствии внешних факторов. К факторам, вызывающим проявление маркера тромбофилий развитием тромбоза, относятся: иммобилизация, хирургическое вмешательство, травма, прием гормональных контрацептивов, ЗГТ, беременность, послеродовый период, опухоли. Классическим примером взаимодействия наследственных и приобретенных аномалий гемостаза является повышение частоты тромбозов в 34 раза у женщин с мутацией FV Leiden, принимающих ОК [Vandenbroucke et al., 1994]. Многократное возрастание риска ВТЭ при приеме ОК у женщин с мутацией FV Leiden связано с усугублением уже имеющейся на фоне генетической аномалии резистентности к APC под действием ОК. Риск ВТЭ при наличии мутации FV Leiden увеличивается с возрастом. Так, у женщин с мутацией FV Leiden, принимающих препараты ЗГТ, риск тромбоэмболических осложнений в 10 раз превышает таковой в общей популяции (риск ВТЭ составляет у таких женщин 1% в год, тогда как в общей популяции — 0,1% в год). При наличии избыточной массы тела риск ВТЭ у данной категории женщин возрастает до 1,5% в год [Cushman et al., 2004]. Риск тромбоэмболических осложнений при приеме ЗГТ значительно превышает таковой при приеме ОК, так как в старшем возрасте, помимо наследственных дефектов свертывающей системы прогрессируют возрастные изменения системы гемостаза, формируется эндотелиальная дисфункция, появляются дополнительные факторы риска ВТЭ. Так, риск ВТЭ у женщин с мутацией FV Leiden составляет 0,3% в год (0,4% в год у женщин с избыточной массой тела).

Одним из наиболее широко обсуждаемых в настоящее время вопросов является необходимость определения показаний для скрининга тромбофилий у различных групп пациентов и тактика антикоагулянтной профилактики у пациентов с тромбофилиями.

У пациентов с идиопатическими тромбозами риск рецидива может достигать 7–10% в год [Cushman et al., 2005]. К факторам риска рецидива тромбоза относятся: тромбозы (особенно идиопатические) у онкологических больных, мужской пол, остаточные признаки тромбоза при УЗИ. Риск рецидива выше у пациентов,

перенесших ТЭЛА, чем у пациентов, перенесших ТГВ. Для профилактики рецидивов после эпизода идиопатического тромбоза обычно назначается антикоагулянтная терапия в течение 6 мес. (МНО = 1,5–2 или 2–3). Более эффективна интенсивная антикоагулянтная терапия, особенно учитывая данные недавнего исследования P. Ridker и соавт. (2003) об отсутствии различий в риске геморрагических осложнений при вышеупомянутых схемах терапии непрямыми антикоагулянтами. При наличии дефицита АТ III риск рецидива составляет 10,5% в год, при мутации FV Leiden — 3,5% в год [Vossen et al., 2005].

У пациентов с длительно существующими факторами риска (например, при наличии тромбофилических состояний) антикоагулянтная профилактика может быть показана в течение более длительного времени. Однако ежегодный риск жизнеугрожающих кровотечений при приеме не прямых антикоагулянтов составляет 1% в год, поэтому показания к длительной антикоагулянтной терапии должны быть строго определены. Риск тромбозов у пациентов с семейными случаями тромбофилии и тромбозов в анамнезе выше, чем у пациентов, у которых тромбофилии выявляются спорадически [Cushman et al., 2005]. Возможно, это связано с наличием нескольких дефектов гемостаза, которые наследуются сцепленно и не все из которых можно выявить на современном этапе изучения тромбофилических состояний. Однако весьма противоречивые данные были получены относительно риска рецидива при мутации FV Leiden. Так, было показано, что при наличии как гетерозиготной, так и гомозиготной формы данной мутации риск рецидива ВТЭ не увеличивается [Rintelen et al., 1996]. Возможно, эти данные связаны с коротким сроком наблюдения за пациентами после первого эпизода ВТЭ (в течение 3–10 лет).

Таким образом, на сегодняшний день сроки применения не прямых антикоагулянтов до конца не определены. Увеличение сроков антикоагулянтной терапии основано на оценке клинического риска рецидива ВТЭ и риска кровотечений при приеме антикоагулянтной терапии. Одним из надежных, однако далеко не всегда доступных способов определения длительности приема не прямых антикоагулянтов является скрининг наследственных тромбофилий. Задачей исследователей является разработка доступных методов, позволяющих определить необходимость длительной антикоагулянтной терапии.

Одним из таких способов является определение содержания D-димера. Так как повышенная концен-





Проф. А.Д. Макацария с проф. Паоло Прондони (Университет Падуа, Италия). Встреча европейских экспертов в Брюсселе (2005 г.)



трация D-димера является маркером риска развития тромботических осложнений, определение его уровня можно использовать в качестве первоначального этапа для определения лиц, нуждающихся в проведении генетических исследований на предмет наследственных тромбофилий [Cushman et al., 2005]. По данным S. Eichinger и соавт. (2003), при уровне D-димера менее 0,25 мг/л у пациентов со спонтанным ВТЭ риск рецидива на 60% ниже, чем у пациентов с более высоким уровнем D-димера. При этом длительной антикоагулянтной терапии не требуется. Уровень D-димера является также чувствительным маркером для диагностики ТЭЛА после перенесенного ВТЭ, однако у таких пациентов повышенный уровень D-димера выявляется в 2 раза чаще, что снижает диагностическую ценность данного метода [Le Gal et al., 2006].

Учитывая увеличение риска ВТЭ и его рецидивов при повышенном уровне FVIII и FIX, такой рутинный диагностический метод, как определение АЧТВ, может оказаться полезным для прогнозирования риска ВТЭ и определения необходимости длительной антикоагулянтной терапии. В исследовании G. Нгоп и соавт. (2006) было показано, что риск рецидива тем выше, чем ниже значения АЧТВ.

Таким образом, длительная антикоагулянтная профилактика показана при наличии мультигенных форм тромбофилии, при наличии дефицита антикоагулянтов, АФС, тромбозов атипичной локализации или ТЭЛА в анамнезе, при отягощенном семейном анамнезе в отношении тромбоэмболических осложнений. В последнем случае предположение о необходимости антикоагулянтной терапии является скорее эмпирическим и связано с высоким риском наличия мультигенных форм тромбофилии у данной группы пациентов. Выявление наследственных форм тромбофилии в семье пациента с симптомным ВТЭ может помочь выделить группы риска, которым необходима антикоагулянтная профилактика в условиях повышенного риска ВТЭ (при операции, беременности), а также позволит определить возможные противопоказания к назначению ОК и ЗГТ.

Определение генетических форм тромбофилии является весьма дорогостоящим и не всегда доступным методом. Массовый скрининг на предмет генетических форм тромбофилии АФС невозможен, да и не нужен; для скрининга тромбофилий необходимо выделение четких показаний.

*Показания к проведению анализов на тромбофилии*

- ◆ Идиопатический тромбоз.
- ◆ Рецидивирующие тромбозы, особенно у лиц моложе 50 лет.

- ◆ Отягощенный наследственный анамнез в отношении тромбоэмболических осложнений.
- ◆ Тромбозы необычных локализаций (синдром Бадда—Киари, мезентериальный тромбоз, тромбоз церебральных вен).
- ◆ Тромбоз на фоне приема оральных контрацептивов или ЗГТ.
- ◆ Акушерские осложнения в анамнезе (тромбоэмболические осложнения, тяжелый гестоз, отслойка плаценты, внутриутробная задержка роста плода, преждевременные роды, выкидыши, неудачи ЭКО).
- ◆ Кожные некрозы на фоне приема оральных антикоагулянтов.

Исследование на наличие наследственных форм тромбофилии следует проводить через 2–3 мес. после отмены антикоагулянтов, т.е. примерно через год после эпизода венозного тромбоэмболизма. Скрининг на наличие наследственных тромбофилий в острую фазу заболевания не обязателен, так как не влияет на тактику антикоагулянтной терапии, кроме того, вследствие активации коагуляции и воспаления, применения непрямых антикоагулянтов, могут быть получены ложные результаты при определении дефицита антикоагулянтов или уровня прокоагулянтных факторов.

Сочетание генетических факторов и факторов внешней среды при их определенном взаимодействии и взаимодополнении приводит к превышению определенного «тромботического порога» и вызывает формирование тромба. Изучение наследственных дефектов гемостаза позволяет сегодня утверждать, что в 80% случаев возникновение тромбоэмболических осложнений связано с наличием тромбофилий.

## 9.5. Эпидемиология тромбоэмболических образований во время беременности

Артериальные и венозные тромбоэмболии являются одними из наиболее опасных для жизни осложнений различных заболеваний. Они продолжают оставаться в то же время и важнейшей причиной материнской заболеваемости и смертности. В экономически развитых странах, где последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от геморрагии, эклампсии и сепсиса, тромбоэмболия легочной артерии стала одной из ведущих причин материнской смертности [de Swiet et al., 2000]. По обобщенным данным мировой литературы, частота тромбоэмболических осложнений во время беременности колеблет-

ся в пределах 2–5 на 1000 родов. ТЭЛА развивается в 0,1 лучах на 1000 беременных в возрасте до 35 лет и 0,4 на 1000 беременных старше 35 лет, ТГВ — в 0,304 и 0,72 случаях на 1000 соответственно [Macklon et al., 1996]. Суммарно риск развития ТГВ при беременности составляет от 0,05 до 1,8%. Частоту венозных тромбозов часто бывает сложно оценить, так как ТГВ в 38% случаев, а ТЭЛА — в 22% случаев развивается уже после выписки пациентки из акушерского стационара [Simpson et al., 2001].

Проблема тромбоемболических осложнений при беременности является одной из наиболее серьезных и актуальных на сегодняшний день. При несвоевременной постановке диагноза и, следовательно, при отсутствии адекватного лечения ТГВ у беременных прогрессирует и приводит к развитию ТЭЛА, летальность при которой достигает 15–30% [Andres et al., 2001]. В то же время адекватная диагностика и терапия позволяют снизить летальность при ТЭЛА до 1–3% [Rutherford et al., 1991; Togliа et al., 1996]. Повышенное внимание к проблеме тромбоемболических осложнений во время беременности связано еще и с их тяжелыми отдаленными последствиями (прежде всего посттромбофлебическим синдромом и хронической легочной гипертензией). У 85% женщин после перенесенного во время беременности ТГВ развивается хотя бы один признак посттромбофлебического синдрома, а у 4% формируются трофические язвы [Bergqvist et al., 1983]. Кроме того, если тромбозы проявились во время беременности, посттромбофлебический синдром развивается намного чаще (в 80% случаев), чем в общей популяции (в 30–40% случаев) [Greer et al., 2001]. Вероятность ВТЭ значительно повышается у пациенток с тромбоемболическими осложнениями в предыдущую беременность. Риск рецидива у таких пациенток может достигать 15% [de Stefano et al., 2002].

Диагностика и лечение ВТЭ при беременности связаны со значительными трудностями. Для установления диагноза ТГВ и ТЭЛА нередко требуется применение инвазивных методов диагностики и исследований, возможна значительная лучевая нагрузка на плод. Ряд препаратов, используемых в современных условиях для лечения ВТЭ, обладает тератогенным эффектом (варфарин), а влияние некоторых препаратов на плод мало изучено (тромболитики, фондапаринукс). С целью снижения смертности от тромбоемболических осложнений необходима адекватная оценка факторов риска, дифференцированная профилактика тромбозов, улучшение методов их диагностики и лечения.

### 9.5.1. Факторы риска ВТЭ во время беременности

Беременность сама по себе является состоянием, в 5–6 раз увеличивающим риск венозных тромбозов. Фактически для физиологической беременности характерны все признаки триады Вирхова, описанные им в 1884 г.: гиперкоагуляция в результате повышения уровня факторов свертывания крови и подавления антикоагулянтных механизмов, венозный стаз вследствие гормональных и механических причин и повреждение сосудистой стенки.

**Физиологические изменения в системе гемостаза во время беременности.** В течение беременности наблюдается перестройка системы гемостаза с развитием прокоагулянтного состояния, что является одной из причин повышенной склонности к тромбозам при беременности. С одной стороны, эволюционное значение этих изменений состоит в предотвращении чрезмерной кровопотери при родах, однако, с другой стороны, при определенных неблагоприятных условиях состояние гиперкоагуляции может способствовать развитию тромботических осложнений.

**Процессы коагуляции.** В течение беременности наблюдается постоянное увеличение содержания прокоагулянтных факторов: vWF, факторов VIII, VII, V, X, XII, VII (табл. 9.10). Прогрессивно увеличивается содержание фибриногена; его концентрация заметно возрастает уже с I триместра беременности и к концу гестационного периода в два раза превышает концентрацию до беременности. На поздних сроках беременности уровень фактора VII увеличивается до 10 раз [Brenner B., 2004]. Не отмечается увеличения концентрации фактора XI, протромбина, незначительно увеличивается содержание фактора IX, уровень фактора XIII, изначально повышающийся в начальные сроки беременности, вновь возвращается к нормальному уровню в III триместре. В целом изменения в прокоагулянтном звене характеризуют увеличение прокоагулянтного потенциала и продукции тромбина, что подтверждает увеличение уровня F1+2, ТАТ. Интересно, что экспрессия TF на моноцитах во время беременности снижается [Holmes, 2002], что, возможно, является компенсаторной реакцией: в ответ на активацию внутреннего пути свертывания крови происходит угнетение внешнего пути, который инициируется TF.

**Антикоагулянтная система.** Одновременно с увеличением уровня прокоагулянтных факторов при беременности наблюдается снижение активности антикоагулянтной системы: развивается резистентность к APC, на 40% снижается уровень протеина S.

Таблица 9.10

## Уровни прокоагулянтных факторов во время нормальной беременности

Фактор свертывания	Небеременные	Поздние сроки беременности
Фибриноген	2–4 г/л	4,0–6,5 г/л
Протромбин	70–120%	100–120%
Фактор V	70–120%	100–150%
Фактор VII	70–120%	150–250%
Фактор VIII	70–150%	200–500%
Фактор IX	70–120%	100–150%
Фактор X	70–120%	150–250%
Фактор XI	70–120%	50–100%
Фактор XII	70–120%	100–200%
Фактор XIII	70–120%	35–75%

Концентрация протеина S начиная с 6–11-й недели беременности снижается и прогрессивно уменьшается с увеличением сроков гестации. При этом снижение активности протеина S связано со снижением его общей концентрацией, в то время как уровень протеина C4bBP, образующего неактивный комплекс с протеином S, не изменяется. Увеличение резистентности к APC выявляется у 57% женщин и достигает пика при сроке в 28 нед. беременности [Brenner B., 2004]. При этом чем более выражена резистентность к APC до беременности, тем в большей степени резистентность к APC проявляется во время беременности [Vokarewa et al., 1997]. Развитию резистентности к APC во время беременности может способствовать как снижение уровня фактора VIII, так и уменьшение содержания протеина S. Уровень антитромбина III и протеина C при беременности существенно не изменяется.

**Система фибринолиза.** При беременности происходит угнетение фибринолитической системы, однако функции системы фибринолиза быстро восстанавливаются после родоразрешения. Торможение фибринолиза при беременности связано с постоянной продукцией в плацентарном ложе PAI-2, а также вследствие трехкратного увеличения экспрессии PAI-1 на эндотелии. Экспрессия PAI-2 значительно возрастает у женщин с гестозом, а также при наличии внутриутробной задержки роста плода [Estelles et al., 1991]. Состояние гипофибринолиза усугубляется вследствие повышения уровня антиплазмина и TAFI. Если в отсутствие беременности в условиях активации тромботических процессов увеличивается как уровень свободного, так и связанного t-PA, то при беременности отмечается уменьшение уровня обеих форм t-PA. Это свидетель-

ствует об уменьшении экспрессии t-PA и о его значительном ингибировании за счет связывания с PAI при беременности. В течение беременности выявляется прогрессивное увеличение уровня продуктов деградации фибрина, в частности D-димера [Eichinger S., 2005]. С одной стороны, это свидетельствует о том, что полного угнетения фибринолиза не происходит. С другой стороны, повышенный уровень D-димера отражает скорее не активность фибринолитической системы, а усиление продукции фибрина. Таким образом, при беременности выявляется одновременно активация коагуляции и усиленная продукция фибрина, а также усиление деградации фибрина, что свидетельствует о формировании во время беременности компенсированного ДВС-синдрома.

В синцитиотрофобласте в больших количествах экспрессируется TF, который играет важную роль в регуляции процессов гемостаза в плацентарном ложе, а также, возможно, регулирует дифференцировку трофобласта [Brenner B., 2004]. Однако при наличии тромбофилии у матери повышенная локальная продукция TF может способствовать развитию тромботических осложнений.

Во время беременности отмечается увеличение содержания в плазме микрочастиц эндотелиальных клеток и тромбоцитов (табл. 9.11). Образование микрочастиц является характерным признаком процессов воспаления и апоптоза. Эндотелиальные микрочастицы образуются под влиянием провоспалительных цитокинов IL-1, TNF- $\alpha$  и являются маркерами эндотелиальной дисфункции. Тромбоцитарные микрочастицы служат маркерами активации тромбоцитов. Микрочастицы моноцитарного происхождения экспрессируют TF, CD14 — маркеры коагуляции и воспаления.

Таблица 9.11

## Изменения в системе гемостаза во время беременности

Изменения	Повышение	Снижение	Отсутствия изменения
Прокоагулянтное звено	I, V, VII, VIII, IX, X	XI	—
Антикоагулянтные факторы	Плазменный ТМ, резистентность к APC	Протеин S	Антитромбин III, протеин C
Факторы адгезии	vWF	—	—
Факторы фибринолиза	PAI-1, PAI-2, TAFI, антиплазмин	t-PA	—
Микрочастицы	Эндотелиальные, тромбоцитарные	—	—
Локальные плацентарные факторы	TF	TFPI	—

**Тромбоцитарный гемостаз.** Количество тромбоцитов в течение беременности в среднем уменьшается на 10% по сравнению с числом тромбоцитом до беременности. У 7% беременных выявляется тромбоцитопения менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ . Данные об увеличении объема тромбоцитов с течением беременности свидетельствуют об их ускоренном разрушении, что компенсируется повышением скорости их продукции. Однако данные об активности тромбоцитов во время беременности весьма противоречивы. Так, *in vivo* обнаруживается увеличение числа циркулирующих тромбоцитарных агрегатов, что свидетельствует об активации тромбоцитов. В то же время при проведении цитофлуометрии с использованием антител к гликопротеинам мембран  $\alpha$ -гранул тромбоцитов увеличения активности тромбоцитов не обнаруживается. Исследование активации тромбоцитов в ответ на различные стимуляторы агрегации свидетельствует о повышении чувствительности к TxA<sub>2</sub>. Таким образом, повышение активности тромбоцитов и их ускоренное разрушение частично компенсируется благодаря усилению их продукции. После родов наблюдается увеличение количества тромбоцитов, что можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции в ответ на массивное потребление тромбоцитов с целью предотвращения избыточной кровопотери и обеспечения адекватного гемостаза при родах.

**Гемодинамика.** Другим фактором, способствующим формированию протромботического потенциала, является венозный стаз, который начинает формироваться в конце I триместра беременности. К 25–29-й неделе скорость венозного кровотока уменьшается на 50%, наибольшей степени венозный стаз достигает при сроке беременности 36 нед.; исходная скорость кровотока восстанавливается через 6 нед. после родоразрешения. При беременности венозное давление в среднем повышается на 10 мм рт. ст., чему способствует нарушение венозного оттока под давлением беременной матки и увеличение кровотока по маточной

вене и внутренним подвздошным венам. Вследствие изменения гормонального фона при беременности в условиях избытка гестагенов происходит уменьшение тонуса вен, что также способствует развитию стаза. Кроме того, как при оперативных родах, так и при естественном родоразрешении происходит повреждение тазовых вен.

При осложненном течении беременности, родов и послеродового периода степень выраженности триады Вирхова возрастает. Так, у беременных и родильниц с экстрагенитальной патологией (ревматическими пороками сердца, оперированным сердцем, искусственными клапанами сердца, заболеваниями почек, артериальной гипертензией), а также у беременных с гестозом и родильниц с послеродовыми гнойно-септическими осложнениями возникает ДВС-синдром, который определяется предрасполагающим фактором к развитию тромбоэмболии.

### 9.5.2. Приобретенные факторы риска ВТЭ во время беременности

**Риск ВТЭ в зависимости от срока гестации.** На сегодня считается, что ТГВ примерно с одинаковой частотой развивается во время беременности и в послеродовом периоде, тогда как ТЭЛА наиболее часто наблюдается после родоразрешения [Ray, Chan, 1999] (рис. 9.2). A. Gerhardt и соавт. (2000) проанализировали 119 случаев ТГВ во время беременности. У 52% женщин ТГВ развился до родов; его частота в I, II и III триместрах составила соответственно 23, 20 и 56%. Следует отметить, что по сравнению с беременностью в послеродовом периоде ежедневный риск тромбоэмболических осложнений возрастает в 20–30 раз.

Риск тромбоэмболических осложнений значительно возрастает при развитии септических осложнений, при оперативном родоразрешении (особенно при экстренном), при наличии гестоза, у женщин в возрасте более 35 лет и у многорожавших (см. ниже).

*Основные факторы риска развития тромбоэмболических осложнений в акушерской практике*

- ◆ Оперативное вмешательство (кесарево сечение, операции на беременной матке, наложение акушерских щипцов).
- ◆ Осложненное течение беременности, родов и послеродового периода, обусловленное заболеваниями, протекающими с ДВС-синдромом:
  - а) ревматические пороки сердца; застойная сердечная недостаточность; искусственные клапаны сердца;
  - б) заболевания почек (приобретенный дефицит антитромбина III вследствие неселективной протеинурии при нефротическом синдроме);
  - в) артериальная гипертензия;
  - г) гестоз;
  - д) акушерские кровотечения;
  - е) гнойно-септические осложнения;
  - ж) инфекционные и воспалительные заболевания (воспалительные заболевания ЖКТ, мочевиная инфекция).
- ◆ Возраст старше 35 лет.
- ◆ Многоплодие.
- ◆ Ожирение (ИМТ > 29 кг/м<sup>2</sup> до беременности).
- ◆ Генетически обусловленная тромбофилия.

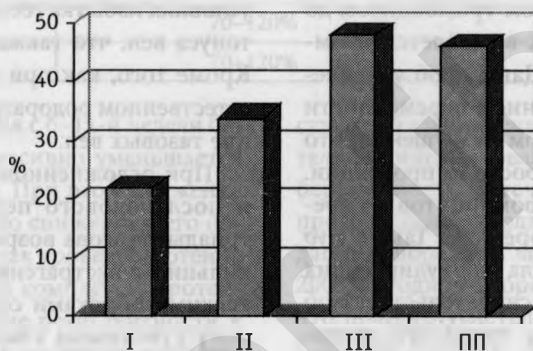


Рис. 9.2. Частота развития ТГВ в I, II и III триместрах беременности и послеродовом периоде (ПП) [Ray, Chan, 1999]

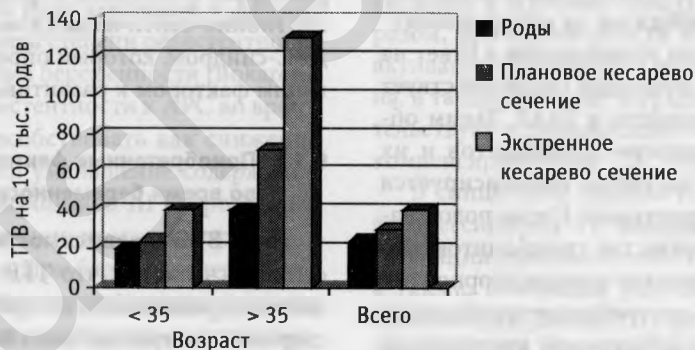


Рис. 9.3. Частота ТГВ в послеродовом периоде в зависимости от метода родоразрешения и возраста пациентки

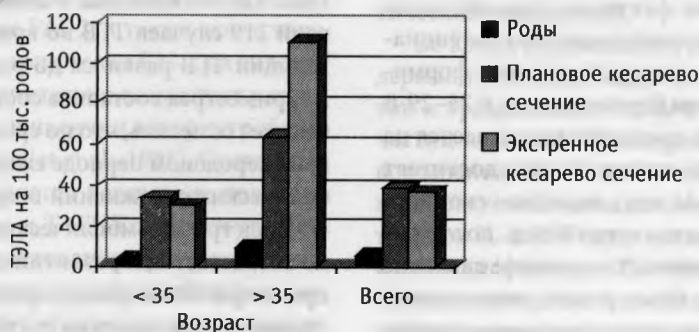


Рис. 9.4. Частота ТЭЛА в послеродовом периоде в зависимости от метода родоразрешения и возраста пациентки



- ◆ АФС.
- ◆ Тромбоз глубоких вен или ТЭЛА в анамнезе (в том числе в связи с беременностью или приемом оральных контрацептивов).
- ◆ Варикозное расширение вен.
- ◆ Иммобилизация (например, при длительном токолизе).
- ◆ Дегидратация (рвота беременных).
- ◆ Синдром гиперстимуляции яичников.

**Метод родоразрешения** является важным фактором, влияющим на риск развития тромбоэмболических осложнений. По данным Macklon и Greer (1996), вероятность развития ТГВ при родах через естественные родовые пути составляет 0,173 на 1000, а при кесаревом сечении повышается до 0,4 на 1000. Согласно обобщенным данным мировой литературы, частота симптоматического ТГВ после родов через естественные родовые пути составляет в среднем 0,08–1,2%, а после кесарева сечения возрастает до 2,2–3,0% [Kitchens et al., 2002]. При этом экстренное кесарево сечение в большей степени увеличивает риск тромботических осложнений. Риск возникновения ТЭЛА в послеоперационном периоде наиболее высок в первые 4–8 ч.

**Возраст.** Значительно возрастает риск тромбоэмболических осложнений у женщин старше 35 лет (рис. 9.3, 9.4; табл. 9.12). Так, по данным А. Gerhardt и соавт. (2000), у женщин старше 40 лет риск тромбозов в 10 раз выше, чем у женщин младше 25 лет.

Таблица 9.12

Риск развития ТГВ в зависимости от возраста  
[Simson et al., 2001]

Возраст, лет	Частота ТГВ на 100 тыс. родов
Младше 25	76
25–34	83
Старше 35	115

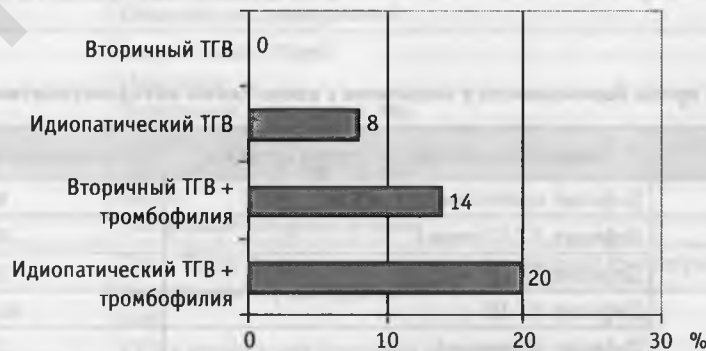


Рис. 9.5. Частота рецидивов ВТЭ во время беременности [Brill-Edwards et al., 2000]

**Дегидратация.** Важно отметить, что рвота беременных является одним из важных факторов риска развития ВТЭ в I триместре беременности, так как служит причиной дегидратации и иммобилизации.

**Ожирение.** Важным фактором риска как артериальных, так и венозных тромбозов при беременности является ожирение. Согласно последним рекомендациям женщины с ИМТ > 29 кг/м<sup>2</sup> до беременности (масса тела более 80 кг или более 90 кг во время беременности) старше 25 лет должны получать антикоагулянтную профилактику не только при проведении кесарева сечения, но и при самопроизвольных родах [Nelson-Piercy, 1998].

**Иммобилизация.** Влияние длительной иммобилизации (более 3 дней) на риск ВТЭ при беременности было показано в ретроспективном исследовании Kovacevich и соавт. (2000). Так, частота ВТЖ составила 15,6 на 1000 родов у пациенток с преждевременными родами и преждевременным излитием околоплодных вод ( $n = 192$ ) и только 0,8 на 1000 в контрольной группе пациентов ( $n = 6164$ ), которые не подвергались иммобилизации.

**ВТЭ в анамнезе.** Особенно высокий риск тромбоэмболических осложнений при беременности у женщин с тромбозами в анамнезе. По ретроспективным данным, частота рецидивов ВТЭ в последующую беременность достигает 15% [de Stefano et al., 2002]. Однако в проспективном исследовании Brill-Edwards и соавт. (2000) 125 пациенток с тромбозами в анамнезе частота рецидивов ТГВ при беременности суммарно составила 2,4%. Крайне интересны результаты анализа в подгруппах, проведенного в этом исследовании. У женщин, у которых ТГВ был связан с временными факторами риска, рецидивов ТГВ не наблюдалось, у женщин с идиопатическим ТГВ тромбозы рецидивировали в 7,7% случаев. Рецидивы выявлены у 13,9% пациенток с тромбофилиями, у которых тромбоз

развился под влиянием временных факторов риска, и в 20% случаев при идиопатических тромбозах у пациенток с тромбофилиями (рис. 9.5).

### 9.5.3. Роль генетических и приобретенных тромбофилий в патогенезе ВТЭ при беременности

Важнейшая роль в возникновении артериальных и венозных тромбоэмболий, связанных с беременностью, принадлежит приобретенным (АФС, гипергомоцистеинемия) и генетическим формам тромбофилии. Генетические и приобретенные аномалии гемостаза усугубляют состояние физиологической гиперкоагуляции, свойственной беременности, что может приводить к декомпенсации системы гемостаза и развитию тромботических осложнений. Риск тромбоэмболических осложнений во время беременности при имеющейся тромбофилии повышается в десятки и сотни раз. Особо следует подчеркнуть, что если в предыдущую беременность у женщины с тромбофилией не было клинических симптомов ВТЭ, это не исключает риск их развития в последующую беременность. Риск развития венозного тромбоэмболизма часто зависит от типа тромбофилии и наличия дополнительных факторов риска.

Наиболее «тромбогенным» среди генетических дефектов гемостаза является дефицит антитромбина III. Частота дефицита антитромбина III в общей популяции колеблется от 0,02 до 0,17% и выше у пациентов с ВТЭ (1,1%). Риск тромбоэмболизма у беременных с дефицитом антитромбина III, не получающих антикоагулянтную терапию, составляет почти 50% [McColl et al., 1999].

Нарушения в системах протеина С и S встречаются в среднем с частотой 0,14–0,5% в общей популяции и у 3,2% пациентов с тромбозами. Риск развития тромбоза во время беременности составляет от 3 до 10% для пациенток с дефицитом протеина С и 0–6% для

пациенток с дефицитом протеина S, что значительно меньше, чем у пациенток с дефицитом антитромбина III. В послеродовом же периоде риск тромбозов повышается до 7–19% для пациенток с дефицитом протеина С и до 7–22% для пациенток с дефицитом протеина S. В этой связи хотелось бы заметить, что если антигенный и функциональный уровень протеина С во время беременности остаются практически без изменений, то уровень протеина S значительно снижается (свободный или функциональный протеин S). Уровень протеина S часто снижается на 25% у здоровых беременных в I триместре, на 60% — во II триместре и на 83–100% — в III [Brenner B., 2004]. Следовательно, если имеются подозрения на наследственный дефицит протеина S во время беременности, то относительно достоверные результаты об его уровне можно получить только при исследовании в течение первого месяца беременности. Одним из альтернативных вариантов может быть обследование родителей пациентки на предмет дефицита протеина S.

Генетические дефекты антикоагулянтных факторов у беременных с тромбоэмболическими осложнениями, согласно различным исследованиям, выявляются с равной частотой. Дефицит антитромбина III и протеина С были выявлены соответственно у 12 и 2% пациенток с ТГВ во время беременности [McColl et al., 1999]. А в одном из исследований было выявлено повышение риск ВТЭ в 8 раз у пациенток с генетическими аномалиями антикоагулянтной системы (дефицитом протеинов С и S, антитромбина III) [Freidrich et al., 1996] (табл. 9.13).

Резистентность к активированному протеину С встречается в среднем у 3–7% среди европейской популяции и у 20–30% пациентов с тромбозами [Girling et al., 1998]. В большинстве случаев причиной резистентности к APC является мутация FV Leiden, однако следует отметить, что феномен резистентности к APC может иметь место и при других мутациях FV

Таблица 9.13

Риск ВТЭ во время беременности у пациенток с аномалиями антикоагулянтной системы

Исследование	Аномалия антикоагулянтной системы	Относительный риск ВТЭ (95% ДИ*)
Freidrich P. et al., 1996	Дефицит протеинов С, S, АТ III	8,0 (1,2–184)
McColl M. et al., 1999	Дефицит АТ III типа I	282 (31–2532)
	Дефицит АТ III типа II	28 (5,5–142)
Gerhardt A. et al., 2000	Дефицит АТ III	10,4 (12,2–62,5)
	Дефицит протеина С	2,2 (0,8–6,1)

\* Доверительный интервал.



(FV Hong Kong, FV Cambridge; HRII-гаплотип), а также в условиях циркуляции АФА и, что немаловажно, может сопровождать физиологическое течение беременности в отсутствие генетических форм тромбофилии или АФА. Резистентность к APC, по данным M. Hallak и соавт. (1997), обнаруживается у 78% женщин, перенесших венозный тромбоз во время беременности, в то же время генотип FV Leiden — лишь в 46% случаев.

В недавних исследованиях A. Gerhardt и соавт. (2000) у женщин с эпизодами ВТЭ во время беременности мутация FV Leiden выявлена почти в половине случаев (43,7%), в то время как в контрольной группе эта мутация была обнаружена только у 7,7%. Мутация протромбина G20210A была выявлена у 16,9% женщин с ВТЭ по сравнению с 1,3% в контрольной группе. Частота комбинированных дефектов (сочетание FV Leiden + мутация протромбина G20210A) составила 9,3%, в то время как в контрольной группе — 0%. Наличие таких дополнительных факторов риска, как дефицит антитромбина III, протеина С или S, было выявлено у 25% женщин с ВТЭ в анамнезе (по сравнению с 11% в контрольной группе). В двух исследованиях, включавших 42 и 199 женщин с тромбозами во время беременности, при наличии мутации FV Leiden было выявлено повышение риска ВТЭ в 16,3 и 9,3 раза, а при наличии мутации протромбина G20210A — в 10,2 и 15,2 раза соответственно [Grandone et al., 1998; Simioni et al., 1999].

Мутация протромбина G20210A ассоциируется с повышением уровня протромбина (активность FII

достигает 130% и выше) и выявляется у 2–5% здорового населения. При этой мутации риск ВТЭ повышается в среднем в 3 раза. По данным A. Gerhardt и соавт. (2000), при наличии мутации FV Leiden риск ВТЭ во время беременности составляет 1:500, при наличии мутации протромбина G20210A — 1:200, при сочетании же этих двух мутаций — 4,6:100!

Весьма интересны результаты недавнего исследования B. Hunt и соавт. (1997), в котором изучался риск развития тромбозов во время беременности у «асимптоматичных» женщин с мутацией FV Leiden. Были обследованы 43 женщины, у которых имелись тромбоэмболические осложнения в семейном анамнезе, но не было тромбозов в личном анамнезе. Тромбоз во время беременности развился у 14% пациенток, при этом было сделано заключение, что риск развития тромбозов выше в послеродовом периоде.

Интересно, что мутация FV Leiden является в большей степени фактором риска для ТГВ, нежели для ТЭЛА, в то время как другие тромбофилии (например, мутация протромбина G20210A) ассоциируются в одинаковой степени как с ТГВ, так и с ТЭЛА. Механизм этого явления до конца не выяснен, однако предполагается, что при мутации FV Leiden возникают более стабильные локальные тромбы, прочно связанные со стенкой сосуда.

Как уже указывалось, состояние резистентности к APC во время беременности может быть обусловлено не только мутацией FV Leiden, но и другими генетическими дефектами молекулы FV, а также циркуляцией АФА. АФС является одним из наиболее

Таблица 9.14

Оценка факторов риска развития ВТЭ при беременности [Farrell, 2001]

Степень риска ВТЭ	Факторы риска ВТЭ
Низкий риск	Возраст менее 35 лет Неосложненная беременность Плановое кесарево сечение
Средний риск	Возраст более 35 лет Ожирение Варикозное расширение вен Хронические инфекции Иммобилизация более 4 дней Гестоз Экстренное кесарево сечение
Высокий риск	Три и более факторов, относящихся к средней группе риска Генетические тромбофилии АФС ВТЭ в личном или семейном анамнезе Гистерэктомия при кесаревом сечении

лее важных факторов риска тромбоэмболических осложнений во время беременности. Так, в одном из исследований у 30% пациенток с АФС во время беременности манифестировали тромбозы [Simpson et al., 2001]. Риск рецидива ВТЭ у пациентов с АФС значительно выше, чем в общей популяции, и достигает 70% [Franks et al., 1990].

Приобретенная резистентность к APC также может возникать в отсутствие каких-либо генетических дефектов FV или АФА во II–III триместрах беременности в результате значительного повышения уровня FV и FVIII и снижения уровня протеина S, играющего, как известно, важную роль в антикоагулянтном пути протеина С. Точный механизм такой «физиологической» резистентности к APC еще не полностью изучен, однако следует отметить, что риск как ВТЭ, так и акушерских осложнений при этом состоянии повышается.

Таким образом, наличие генетических форм тромбофилии является важнейшим этиопатогенетическим фактором тромбоэмболических осложнений. Так, тромбофилии выявляются у 15% среди европейской популяции и у 50% с тромбозами, связанными с беременностью [Kitchens et al., 2002]. В то же время тромботические осложнения при беременности развиваются примерно у 0,1% женщин. Следовательно, помимо наличия тромбофилии и состояния физиологической гиперкоагуляции необходимо наличие дополнительных факторов риска тромбоза, что свидетельствует о том, что ВТЭ является мультифакторным заболеванием, развивающимся при сочетании наследственных и приобретенных факторов риска.

Оценка факторов риска тромбоэмболических осложнений, как наследственно обусловленных, так и приобретенных, является крайне важной для прогнозирования возможных осложнений, связанных с беременностью, своевременного начала их профилактики. По данным McColl и соавт. (1997), более чем у 70% пациенток с ВТЭ во время беременности были обнаружены дополнительные факторы риска тромбоза. При более тщательной оценке факторов риска этих осложнений можно было бы избежать. S. Farrell и соавт. (2001) предложили критерии оценки риска развития ВТЭ при беременности (табл. 9.14).

Следует отметить, что скрининг на предмет наследственных и приобретенных форм тромбофилии необходимо проводить у женщин с персональной или семейной историей тромбозов, при наличии акушерских осложнений в анамнезе (тяжелые формы гестоза, синдром потери плода, преждевременная отслойка

плаценты, внутриутробная задержка роста плода). Последнее понятно, учитывая роль тромбофилий в патогенезе акушерских осложнений. При выявлении генетических форм тромбофилии или АФС необходимо проведение антитромботической терапии во время беременности с целью профилактики ВТЭ и акушерских осложнений. У женщин с уже развившимся тромбозом скрининг на предмет генетических форм тромбофилии и АФС позволяет выявить причину осложнения, определиться с выбором антикоагулянтной терапии, а также определить необходимость назначения длительной антикоагулянтной терапии с целью профилактики рецидивов ВТЭ.

## Литература

Письмо о материнской смертности в Российской Федерации в 2001 г. № 2510/10836–02–32 от 31 октября 2002 г.

Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Метаболический синдром и тромбофилия — состояние высокого риска у беременных // РМЖ. — 2006. — Специальный выпуск. — С. 53–60.

Яковлев В.Б. Тромбоэмболия легочной артерии в многопрофильном клиническом стационаре (распространенность, диагностика, лечение, организация специализированной медицинской помощи): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995. — 47 с.

Abdollahi M., Cushman M., Rosendaal F.R. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use // J. Thromb. Haemost. — 2003. — V. 89 (3). — P. 493–498.

Agno W., Squizzato A., Garcia D., Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism // Semin. Thromb. Hemost. — 2006. — V. 32 (7). — P. 651–658.

Allaart C.F., Poort S.R., Rosendaal F.R. et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect // Lancet. — 1993. — V. 341. — P. 134–138.

Anderson F.A. Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism // Circulation. — 2003. — V. 107 (23, Suppl. 1). — P. 19–16.

Andres R.L., Miles A. Venous thromboembolism and pregnancy // Obstet. Gynecol. Clin. N. Amer. — 2001. — V. 28 (3). — P. 613–630.

Barcellona D., Fenu L., Cauli C. et al. Allele 4G of gene PAI-1 associated with prothrombin mutation G20210A increases the risk for venous thrombosis // J. Thromb. Haemost. — 2003. — V. 90 (6). — P. 1061–1064.

- Beccattini C., Agnelli G., Prandoni P. et al.* A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism // *Europ. Heart J.* — 2005. — V. 26 (1). — P. 77–83.
- Bergqvist D., Hedner U.* Pregnancy and venous thrombo-embolism // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1983. — V. 62 (5). — P. 449–453.
- Bernstein C.N., Blanchard J.F., Houston D.S., Wajda A.* The incidence of deep venous thrombosis and PE among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study // *J. Thromb. Haemost.* — 2001. — V. 85. — P. 430–434.
- Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R.* Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis // *JAMA.* — 2005. — V. 293 (6). — P. 715–722.
- Bokarewa M.I., Wrambsy M., Bremme K., Blomback M.* Variability of the response to activated protein C during normal pregnancy // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* — 1997. — V. 8 (4). — P. 239–244.
- Bos G.M., den Heijer M.* Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1998. — V. 24 (4). — P. 387–391.
- Brenner B.* Haemostatic changes in pregnancy // *Thromb. Res.* — 2004. — V. 114 (5–6). — P. 409–414.
- Brenner B.R., Nowak-Gottl U., Kosch A. et al.* Diagnostic studies for thrombophilia in women on hormonal therapy and during pregnancy, and in children // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2002. — V. 126 (11). — P. 1296–1303.
- Brill-Edwards P., Ginsberg J.S., Gent M. et al.* Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 343 (20). — P. 1439–1444.
- Calvo-Alen J., Toloza S.M., Fernandez M. et al.* LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients // *Arthritis Rheum.* — 2005. — V. 52 (7). — P. 2060–2068.
- Cattaneo M., Lombardi R., Lecchi A. et al.* Low plasma levels of vitamin B (6) are independently associated with a heightened risk of deep-vein thrombosis // *Circulation.* — 2001. — V. 104 (20). — P. 2442–2446.
- Cesarone M.R., Belcaro G., Nicolaidis A.N. et al.* Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study — prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high-risk subjects: a randomized trial // *Angiology.* — 2002. — V. 53 (1). — P. 1–6.
- Chee Y.L., Watson H.G.* Air travel and thrombosis // *Brit. J. Haematol.* — 2005. — V. 130 (5). — P. 671–680.
- Cushman M.* Inherited risk factors for venous thrombosis. Hematology // *Amer. Soc. Hematol. Educ. Program.* — 2005. — P. 452–457.
- Cushman M., Costantino J.P., Bovill E.G. et al.* Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the Breast Cancer Prevention Trial // *Brit. J. Haematol.* — 2003. — V. 120 (1). — P. 109–116.
- Cushman M., Folsom A.R., Wang L. et al.* Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis // *Blood.* — 2003. — V. 101. — P. 1243–1248.
- Cushman M., Kuller L.H., Prentice R. et al.* Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis // *JAMA.* — 2004. — V. 292. — P. 1573–1580.
- de Stefano V., Martinelli I., Mannucci P.M. et al.* The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — V. 341. — P. 801–806.
- de Stefano V., Rossi E., Paciaroni K., Leone G.* Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications // *Haematologica.* — 2002. — V. 87 (10). — P. 1095–108.
- de Swiet M.* Maternal mortality: Confidential inquiries into maternal deaths in United Kingdom // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — V. 183. — P. 1271.
- den Heijer M.* Are B vitamins a risk factor for VTE? Perhaps // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — V. 4 (2). — P. 309–311.
- den Heijer M., Lewington S., Clarke R.* Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3 (2). — P. 292–299.
- den Heijer M., Rosendaal F.R., Blom H.J. et al.* Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis // *J. Thromb. Haemost.* — 1998. — V. 80. — P. 874–877.
- Eichinger S.* Are B vitamins a risk factor for venous thromboembolism? Yes // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — V. 4 (2). — P. 307–308.
- Eichinger S.* D-dimer testing in pregnancy // *Semin. Vasc. Med.* — 2005. — V. 5 (4). — P. 375–378.
- Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. et al.* D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism // *JAMA.* — 2003. — V. 290 (8). — P. 1071–1074.
- Emmerich J., Rosendaal F.R., Cattaneo M. et al.* Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A

on the risk of venous thromboembolism: pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* — 2001. — V. 86. — P. 809–816.

*Estelles A., Gilabert J., Espana F. et al.* Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and in severe preeclampsia // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. — V. 165 (1). — P. 138–142.

*Farrell S.E.* Special situations: pediatric, pregnant, and geriatric patients // *Emerg. Med. Clin. N. Amer.* — 2001. — V. 19 (4). — P. 1013–1023.

*Flordal P.A., Bergqvist D., Burmark U.S. et al.* Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group // *Europ. J. Surg.* — 1996. — V. 162. — P. 783–789.

*Fraisse F., Holzappel L., Couland J.M. et al.* Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — V. 161. — P. 1109–1114.

*Franks A.L., Atrash H.K., Lawson H.W., Colberg K.S.* Obstetrical pulmonary embolism mortality, United States, 1970–1985 // *Amer. J. Public Health.* — 1990. — V. 80 (6). — P. 720–722.

*Friederich P.W., Sanson B.J., Simioni P. et al.* Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — V. 125 (12). — P. 955–960.

*Geerts W.H., Code K.I., Jay R.M. et al.* A prospective study of venous thromboembolism after major trauma // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — V. 331. — P. 1601–1606.

*Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al.* Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 338S–400S.

*Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W. et al.* Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 342 (6). — P. 374–380.

*Ginsburg K.S., Liang M.H., Newcomer L. et al.* Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — V. 117. — P. 997–1002.

*Girling J., de Swiet M.* Inherited thrombophilia and pregnancy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 1998. — V. 10 (2). — P. 135–144.

*Giuntini C., di Ricco G., Marini C. et al.* Pulmonary embolism: epidemiology // *Chest.* — 1995. — V. 107. — P. 3–9.

*Goldacre M.J., Roberts S., Yeates D., Griffith M.* Hospital admission and mortality rates for venous thromboembolism in Oxford region, UK, 1975–1998 // *Lancet.* — 2000. — V. 355 (9219). — P. 1968–1969.

*Goldhaber S.Z., Grodstein F., Stampfer M.J. et al.* A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women // *JAMA.* — 1997. — V. 277. — P. 642–645.

*Goldhaber S.Z., Visani L., de Rosa M.* Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) // *Lancet.* — 1999. — V. 353 (9162). — P. 1386–1389.

*Gonzalez-Ordóñez A.J.* Genetic markers of inflammation and sensitivity to activated protein C // *Мат. конгр. по гемостазиол. в Любляне, 2004.*

*Goodnight S.H., Hathaway W.E.* Disorders of haemostasis and thrombosis. Clinical guide. Second edition. — McGraw-Hill, Inc., 2001. — 622 p.

*Grady D., Applegate W., Bush T. et al.* Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics // *Control. Clin. Trials.* — 1998. — V. 19. — P. 314–335.

*Grady D., Wenger N.K., Herrington D. et al.* Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — V. 132. — P. 689–696.

*Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D. et al.* Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — V. 179 (5). — P. 1324–1328.

*Greer I.A.* The acute management of venous thromboembolism in pregnancy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2001. — V. 13 (6). — P. 569–575.

*Hallak M., Senderowicz J., Cassel A. et al.* Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — V. 176 (4). — P. 889–893.

*Hansson P.O., Welin L., Tibblin G., Eriksson H.* Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population: the Study of Men Born in 1913 // *Arch. Intern. Med.* — 1997. — V. 157. — P. 1665–1670.

*Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al.* Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — V. 160. — P. 809–815.

Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and PE: a population-based case-control study // Arch. Intern. Med. — 2000. — V. 160. — P. 809–815.

Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community // J. Thromb. Haemost. — 2001. — V. 86. — P. 452–463.

Hoibraaten E., Qvigstad E., Arnesen H. et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET) // J. Thromb. Haemost. — 2000. — V. 84 (6). — P. 961–967.

Holmes V.A., Wallace J.M., Gilmore W.S. et al. Tissue factor expression on monocyte subpopulations during normal pregnancy // J. Thromb. Haemost. — 2002. — V. 87 (6). — P. 953–958.

Hong C., Zhu F., Du D. et al. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism // Atherosclerosis. — 2005. — V. 183 (1). — P. 169–174.

Hosoi Y., Geroulakos G., Belcaro G., Sutton S. Characteristics of deep vein thrombosis associated with prolonged travel // Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2002. — V. 24 (3). — P. 235–238.

Hron G., Eichinger S., Weltermann A. et al. Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time // J. Thromb. Haemost. — 2006. — V. 4 (4). — P. 752–756.

Hunt B.J., Doughty H.A., Majumdar G. et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies // J. Thromb. Haemost. — 1997. — V. 77 (1). — P. 39–43.

Jerjes-Sanchez C. Venous and arterial thrombosis: a continuous spectrum of the same disease? // Europ. Heart J. — 2005. — V. 26 (1). — P. 3–4.

Kamphuisen P.W., Eikenboom J.C.J., Vos H.L. et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions // Thrombosis and Haemostasis. — 1999. — V. 81. — P. 680–683.

Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis. — Elsevier Science, 2002. — P. 617.

Kleber F.X., Flosbach C.W., Koppenhagen K. Comparison of the low molecular weight heparin enoxaparin with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic events in patients with heart failure NYHA III/IV (PRINCE II study) // Circulation. — 1999. — V. 100 (Suppl. 1). — P. 1–619.

Koster T., Blann A.D., Briet E. et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of DVT // Lancet. — 1995. — V. 345. — P. 152–155.

Koster T., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. et al. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms the Leiden Thrombophilia Study (LETS) // J. Thromb. Haemost. — 1994. — V. 71 (6). — P. 719–722.

Kovacevich G.J., Gaich S.A., Lavin J.P. et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — V. 182 (5). — P. 1089–1092.

Kroegel C., Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis // Respiration. — 2003. — V. 70 (1). — P. 7–30.

Kyrle P.A., Minar E., Bialonczyk C. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 350 (25). — P. 2558–2563.

Kyrle P.A., Minar E., Hirschl M. et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism // N. Engl. J. Med. — 2000. — V. 343. — P. 457–462.

Lapostolle F., Surget V., Borron S.W. et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel // N. Engl. J. Med. — 2001. — V. 45 (11). — P. 779–783.

Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism // Arch. Intern. Med. — 2006. — V. 166 (2). — P. 176–180.

Leviton N., Dowlati A., Remick S.C. et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data // Medicine (Baltimore). — 1999. — V. 78 (5). — P. 285–91.

Loke Y.K., Derry S. Air travel and venous thrombosis: how much help might aspirin be? // Gen. Med. — 2002. — V. 4 (3). — P. 4.

Lowe G.D. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various ages // Maturitas. — 2004. — V. 47 (4). — P. 259–263.

Macklon N.S., Greer I.A. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience // Scott. Med. J. — 1996. — V. 41 (3). — P. 83–86.

Martinelli I., Mannucci P.M., de Stefano V. et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families // Blood. — 1998. — V. 92. — P. 2353–2358.

- McCull M.D., Walker I.D., Greer I.A. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1999. — V. 106 (8). — P. 756–766.
- Meijers J.C.M., Tekelenburg W.L.H., Bouma B.N. et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 342. — P. 696–701.
- Meinardi J.R., Middeldorp S., de Kam P.J. et al. Risk of venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden with a concomitant inherited thrombophilic defect: a retrospective analysis // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* — 2001. — V. 12. — P. 713–720.
- Nelson-Piercy C. Prevention of thromboembolism in pregnancy // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* — 1998. — V. 107. — P. 92–96.
- Oczkowski W.J., Ginsberg J.S., Shin A., Panju A. Venous thromboembolism in patients undergoing rehabilitation for stroke // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1992. — V. 73. — P. 712–716.
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GET-BP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale // *J. Thromb. Haemost.* — 2000. — V. 83. — P. 657–60.
- Pabinger I., Grafenhofer H., Kaider A. et al. Preeclampsia and fetal loss in women with a history of venous thromboembolism // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — V. 21 (5). — P. 874–879.
- Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome // *J. Autoimmun.* — 2000. — V. 15. — P. 145–151.
- Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma. et al. 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. — V. 88. — P. 3698–3703.
- Prandoni P., Bilora F., Marchiori A. et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348. — P. 1435–1441.
- Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism // *Lancet Oncol.* — 2005. — V. 6 (6). — P. 401–410.
- Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — V. 125 (1). — P. 1–7.
- Ray J.G., Chan W.S. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 1999. — V. 54 (4). — P. 265–271.
- Ray J.G., Langman L.J., Vermeulen M.J. et al. Genetics University of Toronto Thrombophilia Study in Women (GUTTSI): genetic and other risk factors for venous thromboembolism in women // *Curr. Control Trials. Cardiovasc. Med.* — 2001. — V. 2 (3). — P. 141–149.
- Ray J.G., Mamdani M., Tsuyuki R.T. et al. Use of statins and the subsequent development of deep-vein thrombosis // *Arch. intern. Med.* — 2001. — V. 161. — P. 1405–1410.
- Ridker P.M., Glynn R.J., Miletich J.P. et al. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden mutation // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — V. 126. — P. 528–531.
- Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E. et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348. — P. 1425–1434.
- Rintelen C., Pabinger I., Knobl P. et al. Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden // *J. Thromb. Haemost.* — 1996. — V. 75 (2). — P. 229–232.
- Rosendaal F.R. Risk factors for venous thrombotic disease // *J. Thromb. Haemost.* — 1999. — V. 82. — P. 610–619.
- Rosendaal F.R., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P. Female hormones and thrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — V. 22 (2). — P. 201–210.
- Rosendaal F.R., Koster T., Vandenbroucke J.P., Reitsma P.H. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance) // *Blood.* — 1995. — V. 85. — P. 1504–1508.
- Rutherford S.E., Phelan J.P. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Amer.* — 1991. — V. 18 (2). — P. 345–370.
- Sailer T., Vormittag R., Pabinger I. et al. Inflammation in patients with lupus anticoagulant and implications for thrombosis // *J. Rheumatol.* — 2005. — V. 32 (3). — P. 462–468.
- Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — V. 160. — P. 3415–3420.
- Samama M.M., Dahl O.E., Quinlan D.J. et al. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool // *Haematologica.* — 2003. — V. 88 (12). — P. 1410–1421.
- Schonhofer B., Kohler D. Prevalence of DVT of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Respiration.* — 1998. — V. 65. — P. 173–177.

- Scurr J.H., Machin S.J., Bailey-King S. et al.* Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomized trial // *Lancet*. — 2001. — V. 357. — P. 1485–1489.
- Simioni P., Sanson B.J., Prandoni P. et al.* Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia // *J. Thromb. Haemost.* — 1999. — V. 81 (2). — P. 198–202.
- Spbieszczyk P., Fishbein M.C., Goldhaber S.Z.* Acute pulmonary embolism. Don't ignore the platelet // *Circulation*. — 2002. — V. 106. — P. 1748–1749.
- Tapson V.F.* The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* — 2005. — V. 2 (1). — P. 71–77.
- Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of Cardiology // *Europ. Heart J.* — 2000. — V. 21. — P. 301–336.
- Thaler E., Lechner K.* Antithrombin III deficiency and thromboembolism // *Clin. Haematol.* — 1981. — V. 10. — P. 369–390.
- Toglia M.R., Weg J.G.* Venous thromboembolism during pregnancy // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — V. 335 (2). — P. 108–114.
- Tsai A.W., Cushman M., Rosamond W.D. et al.* Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — V. 162. — P. 1182–1189.
- Tsai A.W., Cushman M., Tsai M.Y. et al.* D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism // *JAMA*. — 2003. — V. 290 (8). — P. 1071–1074.
- Tsai A.W., Cushman M., Tsai M.Y. et al.* Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) // *Amer. J. Hematol.* — 2003. — V. 72 (3). — P. 192–200.
- van Aken B.E., Reitsma P.H., Rosendaal F.R.* Interleukin 8 and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis // *Brit. J. Haematol.* — 2002. — V. 116 (1). — P. 173–177.
- Vandenbroucke J.P., Koster T., Briet E. et al.* Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation // *Lancet*. — 1994. — V. 344. — P. 1453–1457.
- Vaya A., Mira Y., Ferrando F. et al.* Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors // *Brit. J. Haematol.* — 2002. — V. 118 (1). — P. 255–259.
- Vormittag R., Vukovich T., Schonauer V. et al.* Basal high-sensitivity-C-reactive protein levels in patients with spontaneous venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 93 (3). — P. 488–493.
- Vossen C.Y., Conard J., Fontcuberta J. et al.* Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT) // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3 (3). — P. 459–464.
- Vossen C.Y., Walker I.D., Svensson P. et al.* Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — V. 25. — P. 1992–1997.
- Wannamethee S.G., Lowe G.D.O., Whincup P.H. et al.* Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men // *Circulation*. — 2002. — V. 105. — P. 1785–1790.
- Yamamoto K., Takeshita K., Kojima T. et al.* Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly // *Cardiovasc. Res.* — 2005. — V. 66 (2). — P. 276–285.



### 10.1. Клиническая картина тромбоэмболических осложнений при беременности

Прежде чем приступить к описанию клинической картины тромбоэмболических осложнений, следует отметить, что течение тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде характеризуется рядом особенностей.

Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются вены на левой ноге (в 85% случаев у беременных женщин по сравнению с 55% у небеременных) [Greer et al., 1999], что объясняется феноменом компрессии левой подвздошной вены правой подвздошной и яичниковой артерий.

При беременности в 72% случаев ТГВ развиваются в илюфemorальном сегменте, тогда как тромбозы глубоких вен голени — только в 9% случаев [Greer et al., 1999]. Подобная закономерность связана с увеличением венозного давления в венах таза, снижением тонуса венозных стенок вследствие изменения гормонального фона, развитием стаза, компрессией беременной маткой. Тромбоз в илюфemorальном сегменте связан с большим риском развития ТЭЛА, чем ТГВ. Тромбоз вен илюфemorального сегмента проявляется болями внизу живота, перитонеальными симптомами, небольшим подъемом температуры и лейкоцитозом. Такая клиническая картина нередко является предметом диагностических ошибок. Наиболее часто дифференциальный диагноз приходится проводить с острым аппендицитом, почечной коли-

кой. Очень важна в данном случае настороженность врача в отношении возможности развития тромбоза. В послеродовом периоде ТГВ в более 50% случаев развиваются в венах голени. Снижение частоты тромбозов в илюфemorальном сегменте после родов связано с прекращением компрессионного воздействия матки на подвздошные вены.

В общей популяции в 90% случаев ТГВ развивается в мышцах голени. Такие тромбозы часто протекают без выраженных клинических симптомов и остаются недиагностированными. Среди симптомных тромбозов 80% составляют проксимальные ТГВ. Дистальные ТГВ редко сами по себе являются причиной ТЭЛА, однако в 25% случаев нелеченый тромбоз голени прогрессирует и поражает проксимальные вены ног. У пациентов с ТЭЛА при венографии ТГВ обнаруживается в 75% случаев, при этом в  $\frac{2}{3}$  случаев — это тромбоз проксимальных вен нижних конечностей [Kearon et al., 2003]. Реже проксимальные тромбозы выявляются у пациентов с ТЭЛА мелких ветвей. Клинически же симптомы ТГВ выявляются у пациентов с симптомной ТЭЛА в 25% случаев, а при ультразвуковом исследовании — у 30% пациентов [Turkstare et al., 1997]. У 40% пациентов при наличии симптомного проксимального ТГВ данные сцинтиграфии легких свидетельствуют о высокой вероятности наличия ТЭЛА [Meignanet et al., 2000].

Отеки ног с болевым синдромом или без него встречаются и у здоровых беременных без ТГВ, особенно на поздних сроках беременности. Кроме того, на поздних сроках беременности при ее физиоло-

гическом течении может появляться одышка. Если в общей популяции диагноз ВТЭ при наличии клинических симптомов подтверждается в 20–30% случаев, то при беременности — лишь в 8% при симптомах ТГВ и в 5% при симптоматике ТЭЛА [Bates et al., 2002]. По другим данным, при подозрении на ТГВ диагноз при проведении компрессионной ультрасонографии подтверждается в 59% случаев [Le Gal et al., 2006]. Таким образом, даже при нормально протекающей беременности нередко выявляются такие симптомы, как одышка, боли за грудиной, отеки и боли в ногах. ТГВ примерно с равной частотой развиваются у пациентов в I, II и III триместрах беременности. Описанные симптомы с большей вероятностью указывают на развитие ТГВ у женщин на более ранних сроках беременности [Gisberg et al., 1992].

При беременности повышается риск развития тромбозов и другой, атипичной локализации: тромбоз вен головного мозга (8–9 случаев на 100 тыс. родов), тромбоз яичниковых вен (1 случай на 2000–5000 беременностей), тромбоз печеночных вен (синдром Бадда–Киари), тромбоз подключичных и яремных вен [Kitchens et al., 2002].

Существуют различия и между тромбозами во время беременности и послеродовыми (послеоперационными) тромботическими осложнениями. Так, тромбозы беременных обладают склонностью к затяжному течению, вероятно, из-за постоянного присутствия факторов риска тромбоза, в то время как в послеродовом периоде они могут лизироваться в течение нескольких дней. Половина тромбозов беременных рецидивирует в послеродовом периоде. Эмболии во время беременности наблюдаются реже, чем в послеродовом периоде, однако летальность их выше. В то же время тромбозов в послеродовом и послеоперационном периодах следует опасаться в связи с высокой частотой возникновения эмболии.

## 10.2. Клиническая картина при тромбозе глубоких вен

Учитывая, что в послеродовом периоде в условиях нормы вегетативная симптоматика протекает в виде упорядоченной реакции восстановления, то любое отклонение в этом процессе может быть признаком патологической нагрузки, в том числе и тромбоза.

Независимо от локализации тромбоза, его симптомы условно можно разделить на 4 группы: общие, функциональные, болевые и симптомы застоя (рис. 10.1).

Существуют классические вегетативные общие симптомы тромбоза — это субъективное ощущение

болезни, плохого самочувствия, беспокойства, неровный высокий пульс. Особенно типична «двугорбая» постпартальная температурная реакция: после падения температуры после родов наступает отчетливо выраженный второй подъем температуры, вызванный тромбозом.

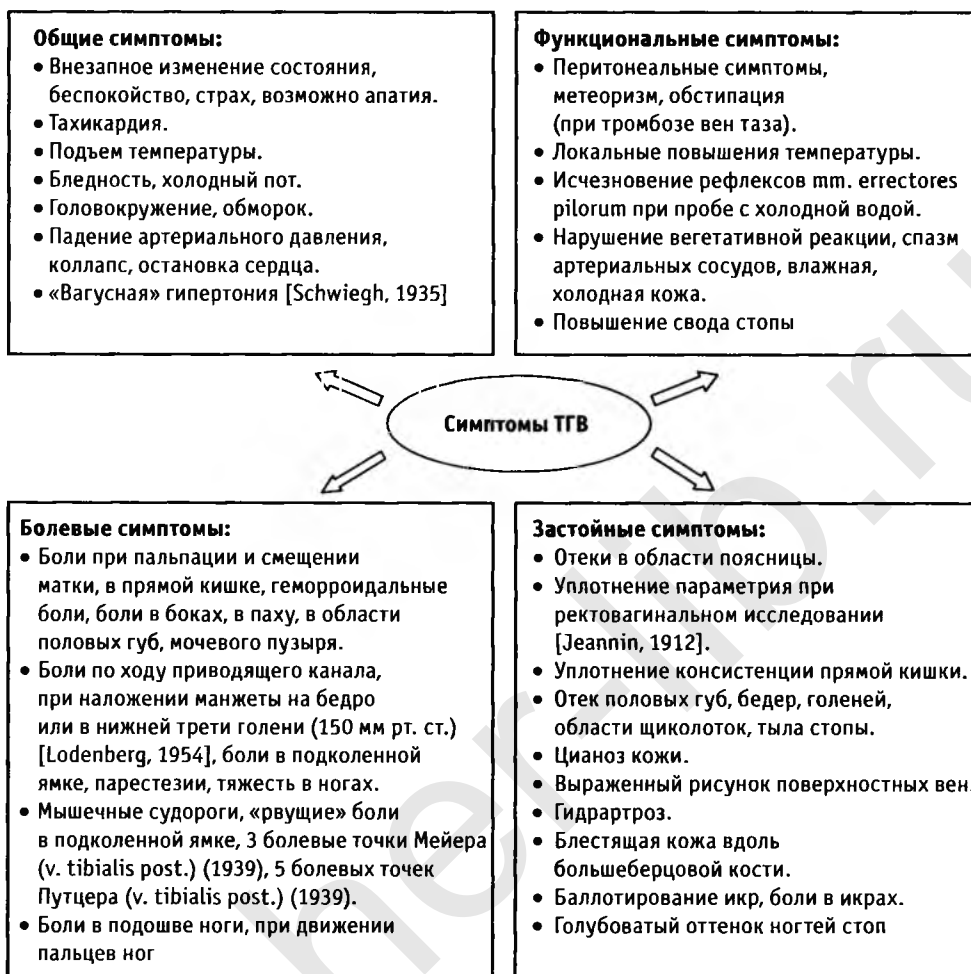
На наличие внутрисосудистых тромбов могут указывать функциональные симптомы, возникающие в случаях, когда органы в области тромботических событий вследствие коллатеральных рефлексов больше не функционируют нормально. Так, при тромбозе тазовых вен нередкой находкой являются перитонеальные симптомы, обстипация, метеоризм, задержка мочи, остаточная моча.

Тромбозы вен нижних конечностей сопровождаются локальным повышением температуры кожи в области флебита, спазмом артериальных сосудов, похолоданием кожных покровов пораженной конечности и его повышенной влажностью, исчезновением рефлексов *mm. errectores pilorum* при пробе с холодной водой. Причиной таких симптомов являются нарушения вегетативной регуляции.

Болевые симптомы возникают в случае, если наличие тромба приводит к реактивному флебиту. Боль в боках, боли в области матки при пальпации и при смещении во время влагалищного исследования наблюдаются при тромбозах тазовых вен. Характерны также геморроидальные боли, а также боли в области половых губ, мочевого пузыря и в паху.

Боль вдоль вен нижних конечностей — явный признак тромбофлебита: это и боли в канале аддукторов, боли при наложении манжеты с нагнетанием давления до 150 мм рт. ст. на нижнюю треть бедра и дистальную часть голени, парестезии, ощущение тяжести в ногах, боли в подколенной области, рвущие боли и мышечные судороги (чаще в области голени), 3 болевые точки Мейера (вдоль медиальной поверхности голени) и 5 болевых точек Путцера (вдоль *v. tibialis posterior*), появление боли в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы (симптом Хоманса). Также могут присутствовать боли при надавливании на сухожилия стопы, боли в подошве ноги и при движении пальцев ног.

При появлении боли можно предположить начало организации тромба. Внезапное усиление или рецидив болей и отека являются весьмастораживающим признаком, так как рецидивы тромбоза из-за полной облитерации венозных сосудов могут привести как к некрозам стопы, так и эмболии, в том числе фатальной.



**Рис. 10.1.** Симптомы тромбоза глубоких вен

Застойные симптомы — типичные поздние явления. Они являются показателем облитерации всех венозных оттоков. Отек боков, половых губ, бедер, в паховой области, а также уплотнение параметрия, стенки прямой кишки являются следствием тромбоза тазовых вен. Отек бедра, цианотическая окраска кожи, выступание поверхностных вен, блестящая кожа над большеберцовой костью, отек голени и усиленный венозный рисунок на икрах встречаются при тромбозе вен нижних конечностей. Другими проявлениями этого процесса могут быть гидрартроз, уплотнение тканей ног, пассивная подвижность икры и боли в ней, отеки щиколотки, тыла стопы, а также голубоватый оттенок ногтей на ногах.

Изолированный тромбоз подвздошной вены необходимо исключать, если у беременных появляются жалобы на боли и отек в одной ноге с вовлечением бедра и/или низа живота, боли в области ягодиц.

Угрожающими симптомами восходящего тромбоза являются цианоз и отек, переходящий на здоровую ногу и распространяющийся на нижнюю половину туловища, появление болей в поясничной области и гипогастральной области, которые сопровождаются защитным напряжением мышц передней брюшной стенки.

Возможно острое начало процесса с резких пульсирующих болей в конечности, ее похолодания, онемения. При этом быстро нарастает отек, наблюдается ограничение движений в пальцах стопы, снижение чувствительности и температуры кожи, ослабевает или полностью исчезает пульсация артерий. Такая клиническая картина характерна для внезапной полной закупорки глубоких вен в сочетании со спазмом артерий и напоминает таковую при артериальной эмболии. Эту форму ТГВ называют белой болевой флегмазией (*phlegmasia alba dolens*).

При распространенном тромбозе всех глубоких вен нижней конечности и таза нога резко увеличивается в объеме, становится отеочной, плотной, полностью исчезает пульсация периферических артерий, возникают острые разрывающие боли в пораженной конечности, кожа приобретает фиолетовую окраску, на ней появляются пузыри с серозной или геморрагической жидкостью. Такая клиническая форма ТГВ носит название синей болевой флегмазии (*phlegmasia coerulea dolens*). В тяжелых случаях она может осложниться развитием шока, венозной гангрены конечностей.

В то же время симптомы ТГВ очень индивидуальны и часто не специфичны. Так, наиболее характерная для ТГВ триада симптомов (односторонний отек конечности, боль, симптом Хоманса) выявляется только у 30% пациентов с ТГВ [Grendys et al., 1999]. Положительный симптом Хоманса выявляется не только при ТГВ, но и при травматическом повреждении, гематоме, мышечном растяжении. Кроме того, существует мнение, что симптом Хоманса не только является мало специфичным для диагностики ТГВ, но и потенциально опасным: при резком тыльном сгибании стопы не исключена возможность отрыва тромба, что может повлечь за собой развитие ТЭЛА.

Круг патологий, с которыми нужно проводить дифференциальную диагностику ТГВ:

- ◆ абсцесс;
- ◆ варикозное расширение вен;
- ◆ злокачественное новообразование, сопровождающееся обструкцией венозных/лимфатических сосудов;
- ◆ киста Беккера;
- ◆ лимфангит;
- ◆ отеки при беременности;
- ◆ поверхностный тромбофлебит;
- ◆ ревматоидный артрит;
- ◆ сердечная недостаточность;
- ◆ травма;
- ◆ узловатая эритема;
- ◆ целлюлит.

Таким образом, только на основании клинической картины без дополнительных методов исследования диагноз ТГВ в большинстве случаев не представляется возможным.

### 10.3. Клинические проявления тромбоэмболии легочной артерии

Тромбоэмболия легочной артерии развивается вследствие полной или частичной обструкции тромбом/тромбоэмболом легочных артерий и со-

провождается развитием гемодинамических и респираторных расстройств. В результате появления неперфузируемого участка легкого происходит формирование «мертвого пространства», нарушение адекватного соотношения вентиляции и перфузии и открытие дополнительных артериовенозных шунтов, в результате чего кровь поступает в большой круг кровообращения, не подвергаясь оксигенации.

Нередко ТЭЛА сопровождается серьезными гемодинамическими нарушениями. При тромбоэмболии сосудов крупного калибра развивается гипертензия в малом круге кровообращения (в результате уменьшения емкости легочного артериального русла) и острая правожелудочковая недостаточность. Существенную роль при этом играет вазоконстрикция сосудов легких, обусловленная выбросом биологически активных веществ (тромбоксана, серотонина, гистамина) в результате рефлекторных реакций со стороны клеток крови (тромбоциты, тучные клетки и пр.). Вследствие нарушения притока крови и в левые отделы сердца и ее оксигенации значительно падает АД, возможно развитие обморока, циркуляторного коллапса и шока. Наиболее тяжело протекает ТЭЛА у беременных с заболеваниями сердца и легких, при застойной сердечной недостаточности. У таких пациенток хроническая сердечно-легочная патология приводит к снижению компенсаторных резервов.

У подавляющего большинства выживших больных легочный тромбоэмбол подвергается лизису благодаря эндогенной системе фибринолиза и, конечно, антитромботической терапии. Однако в ряде случаев лизис не происходит и эмбол подвергается фиброваскулярной организации, что вызывает нарушение тока крови в легких. Результатом этого может стать состояние, известное как хроническая легочная тромбоэмболическая гипертензия. У таких больных развиваются симптомы прогрессирующей правожелудочковой недостаточности и гипоксия.

При тромбоэмболии легочной артерии также можно выделить общие, функциональные, болевые и застойные симптомы (рис. 10.2). Выделяются следующие симптомокомплексы, которые могут развиваться при ТЭЛА:

- ◆ острая сердечно-сосудистая недостаточность;
- ◆ острая коронарная недостаточность;
- ◆ острая асфиксия, возникающая вследствие нарушения бронхиальной проходимости из-за рефлекторного спазма бронхов;
- ◆ церебральный синдром, обусловленный гипоксией головного мозга;

- ◆ абдоминальный синдром;
- ◆ аллергический синдром.

Не существует ни одного клинического признака, который всегда встречался бы при ТЭЛА. Наиболее часто выявляются следующие:

- ◆ хрипы в легких;
- ◆ бледность, цианоз;
- ◆ боли в грудной клетке;
- ◆ возбуждение, чувство страха смерти;
- ◆ кровохарканье.

Симптомы инфаркта легкого — поздние симптомы ТЭЛА (развиваются на 3–7-й день):

- ◆ лихорадка;
- ◆ обморок;
- ◆ одышка (чаще инспираторная) (более 20 дыхательных движений в минуту);
- ◆ падение АД;
- ◆ потливость;
- ◆ симптомы ТГВ (у 10–15% пациентов);
- ◆ сухой кашель;
- ◆ тахикардия (более 100 уд./мин).

В большинстве случаев ТЭЛА можно с уверенностью заподозрить при наличии всего трех клинических симптомов: одышки, боли в грудной клетке и тахикардии.

Возникновение ТЭЛА сопровождается такими общими симптомами, как внезапное изменение общего

состояния, беспокойство или апатия, чувство страха смерти, чувство стеснения в груди, внезапное ускорение пульса, холодный пот, бледный, изможденный вид. Возможны головокружения, обморок, падение артериального давления вплоть до развития коллапса и остановки сердца. Артериальная гипотензия — характерный признак ТЭЛА, обусловлена эмболической блокадой легочного кровотока, приводящей к резкому уменьшению притока крови к левому сердцу и снижению фракции выброса.

Резко возникающая одышка обычно является результатом тромбоэмболии ствола и крупных ветвей легочной артерии и развивающейся при этом острой кислородной недостаточности. Она может еще более усиливаться после закупорки мелких ветвей легочной артерии. Иногда одышка может развиваться постепенно, в течение нескольких недель.

У пациентов с незаращенным артериальным протоком повышение давления в правом предсердии приводит к возникновению сброса неоксигенированной крови в большой круг кровообращения. Сделать предположение о наличии открытого овального окна можно при несоответствии тяжести клинической картины и степени гипоксемии, при сочетании гипоксемии с гиперкапнией, а также при наличии гипоксемии, не корригируемой при помощи кислородотерапии. Вследствие компенсаторной гипервентиляции



Рис. 10.2. Симптомы ТЭЛА

развивается гипокания. Столь сильная обструкция, когда происходит нарушение диффузии  $\text{CO}_2$  и развивается гиперкапния, часто является фатальной.

Типичным признаком ТЭЛА является тахикардия, с повышением частоты сердечных сокращений более 100 уд./мин. Возникает данный симптом внезапно и носит прогрессирующий характер.

Чувство сдавления в области сердца нередко схоже с таковым при стенокардии и вызвано обычно уменьшением коронарного кровотока в результате снижения ударного и минутного объема сердца. Нередки боли в плечах, лопатках, а также ощущение «пробирания мороза в теле в направлении сердца».

При рецидивирующей ТЭЛА боли за грудиной менее выражены, носят неопределенный характер и ощущаются пациентами как чувство дискомфорта за грудиной.

Болевые симптомы проявляются в виде острых болей в груди, обусловленных чаще инфарктом легкого и заинтересованностью плевры и поэтому усиливающихся при дыхании, кашле. Боль вследствие реактивного плеврита в зоне эмболии обычно появляется на 2–3-и сутки. Боли могут быть обусловлены и раздражением эмболом нервных окончаний в стенке легочной артерии; локализуясь за грудиной, они носят нестерпимый характер. Инфаркт легкого развивается у 10% пациентов с ТЭЛА при отсутствии сопутствующих заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы, тогда как при наличии сердечно-легочной патологии — у 30% [Riedel et al., 2001]. Более частое развитие инфаркта легких и более тяжелое течение ТЭЛА у пациентов с заболеваниями сердца и легких обусловлено уже развившимися аномалиями вентиляции легких и нарушением венозного оттока к левому предсердию, что существенно снижает резервные возможности организма, необходимые для компенсации состояния в условиях ТЭЛА.

Важным признаком ТЭЛА является кровохарканье. Однако этот симптом не является ранним, а появляется на 2–3-и сутки после возникновения ТЭЛА и свидетельствует о развитии инфаркта легкого. Если учесть, что инфаркт легкого развивается далеко не в каждом случае тромбоэмболии периферических легочных артерий, то становится объяснимой высокая частота бессимптомных (субклинических) форм заболевания.

Инфаркт легкого развивается преимущественно при тромбоэмболии долевых и сегментарных ветвей легочной артерии. Большую роль в его возникновении играет состояние коллатерального кровотока

и бронхолегочного аппарата. Формирование инфаркта легкого начинается на 2–3-и сутки после эмболизации, а полное его развитие обычно происходит к концу 1–3-й недели.

Клиническими признаками инфаркта, помимо кровохарканья, являются боль в грудной клетке, одышка, тахикардия, крепитация и влажные хрипы над соответствующим участком легкого, лихорадка. При инфаркте легкого у половины больных развивается экссудативный плеврит. Серозный или геморрагический экссудат имеет небольшой объем. У больных с тяжелой сердечной недостаточностью наблюдается большой плевральный выпот.

Инфаркт легкого может осложниться распадом легочной ткани с образованием каверны, чему способствуют предшествующие поражение легких и бронхолегочная инфекция, большие размеры инфаркта. Обширный участок распада может образоваться всего за несколько дней. Иногда инфаркт легкого может осложниться абсцессом легкого, эмпиемой плевры, спонтанным пневмотораксом.

У больных с ТЭЛА обычно развивается общая слабость, которая является проявлением сердечно-сосудистой недостаточности. Она может также наблюдаться при развитии инфарктной пневмонии и плеврита и являться следствием интоксикации. Кроме того, общая слабость может быть единственным клиническим признаком при окклюзии мелких ветвей легочной артерии.

Застойные симптомы возникают в результате развития обструкции легочной артерии и/или ее ветвей и, как следствие, гипертензии в малом круге кровообращения и острой правожелудочковой недостаточности. К ним относятся диспноэ и тахипноэ, набухание шейных вен, патологическая пульсация в эпигастральной области. Помимо этого при правожелудочковой недостаточности выявляется систолический шум и ритм галопа над мечевидным отростком, акцент II тона во II межреберье слева над легочной артерией, на ЭКГ — картина острого «cor pulmonale». Могут наблюдаться резкие боли в правом подреберье, сочетающиеся с парезом кишечника, икотой, симптомами раздражения брюшины в связи с острым увеличением печени.

При ТЭЛА часто встречается и изменение цвета кожных покровов — характерна бледность кожи, которая приобретает пепельный оттенок. Выраженная бледность кожных покровов развивается за счет рефлекторного спазма периферических сосудов в ответ на резкое снижение сердечного выброса. Выраженный

цианоз имеет место лишь при массивной ТЭЛА. Он появляется внезапно и распространяется на верхнюю половину туловища и шею. При окклюзии мелких ветвей русла легочной артерии может быть замечен цианоз только крыльев носа и губ. Поздним симптомом ТЭЛА, который развивается при распаде эритроцитов, является субиктеричность.

При тяжелых расстройствах гемодинамики возможны такие периферические проявления, как острая почечная недостаточность, церебральные нарушения в форме гипоксемии с характерной в таких случаях симптоматикой в виде судорог, рвоты, сонливости, обмороков, комы и др.

Описан также аллергический синдром, развивающийся на 2–5-й неделе после ТЭЛА и характеризующийся появлением уртикарной кожной сыпи, зудом, эозинофилией. По патогенезу это состояние сходно с синдромом Дресслера при инфаркте миокарда. Развитие аллергического синдрома при ТЭЛА обусловлено всасыванием продуктов распада легочной ткани при инфаркте легкого и выработкой антител к поврежденной легочной ткани, которые стимулируют развитие аутоиммунной реакции. Состояние больного при этом значительно не ухудшается, однако может наблюдаться возобновление патологических изменений в легких и плевре.

Рецидивы ВТЭ развиваются в среднем у 30% пациентов в течение 10 лет наблюдения [Heit et al., 2000]. Чаще всего рецидив эмболии возникает на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, протекающих с нарушением ритма и сердечной недостаточностью, при злокачественных новообразованиях, после операций на брюшной полости.

Тромбоземболия легочной артерии рецидивирующего течения очень часто протекает под маской других заболеваний. Ее клиническая картина может проявляться повторяющимися эпизодами чувства сдавления в грудной клетке с эпизодами немотивированной одышки. Могут быть повторные «псевдоплевропневмонии», сухие или экссудативные плевриты, особенно с геморрагическим выпотом, приступами одышки и тахикардии. Встречается и нарастание сердечной недостаточности, образование дисковидных ателектазов, обнаруживаемых при рентгенологическом исследовании.

Не следует забывать и о возможной *бактериальной природе* легочной эмболии. Бактериальные легочные эмболии представляют состояния, при котором сгусток, фибриновый матрикс или другое специфическое вещество, соединяющееся с микроорганизмами,

оседает в легочной артериальной сети, вызывая инфаркт, нагноение или другие осложнения.

Бактериальная легочная эмболия встречается достаточно редко и часто остается нераспознанной. Ее источниками чаще всего являются гнойные процессы и тромбозы в области малого таза, а также нагноительные процессы в области шеи, головы, длительная катетеризация сосудов; риск возникновения бактериальной тромбоземболии также чрезвычайно высок у наркоманов, о чем не следует забывать при поиске возможного источника эмболии.

Бактериальная легочная эмболия сопровождается или может обуславливать вторичный эндокардит, поражающий трикуспидальный клапан или клапан легочной артерии. Первичный эндокардит правой половины сердца встречается достаточно редко. Обычно имеет место поражение клапанов; врожденные дефекты или шунт из левой половины сердца в правую поддерживает бактериальный (септический) процесс. Вторичный эндокардит правой половины сердца встречается чаще и может быть причиной персистенции очага пиемии.

Очевидно, что недренирующиеся и неадекватно леченые гнойные очаги при соприкосновении с крупными венами и венозными сплетениями могут служить источниками бактериальной легочной эмболии. В последние годы увеличился удельный вес ятрогенных причин бактериальной эмболии. Широкое распространение внутривенной инфузионной терапии и особенно внутривенного парентерального питания служат важными факторами, индуцирующими бактериальную эмболию.

Послеродовой тромбоземболия овариальных вен также может быть причиной бактериальной тромбоземболии легких. Септические процессы после родов при отсутствии классических симптомов эндометрита, сальпингита или пельвиоперитонита подозрительны в отношении тромбоземболии овариальных вен. При любом септическом процессе в послеродовом периоде, при котором антибиотикотерапия не приносит желаемого эффекта, необходимо проводить дифференциальную диагностику с тромбозом овариальных сосудов. Для подтверждения диагноза следует использовать такие неинвазивные методы, как ультразвуковое исследование и компьютерная томография. При обнаружении тромбоза яичниковой вены, в связи с высоким риском тромбоземболии, необходимо незамедлительное начало антикоагулянтной терапии.

Клинические проявления бактериальной легочной эмболии схожи с таковыми при небактериальной



тромбоземболии легких. Тем не менее имеются и отличия. При бактериальной легочной эмболии обычно имеют место сильные ознобы и высокая лихорадка, которые не отмечаются при стертой легочной эмболии. Ознобы и лихорадка часто появляются при эмболии за несколько часов или дней. Культура крови на этом этапе часто позитивна. У других пациентов токсический и септический шок могут иметь место при мало- или бессимптомном процессе в грудной клетке.

Таким образом, не существует ни одного клинического симптома или синдрома, который позволяет со стопроцентной достоверностью установить диагноз ТЭЛА. Очень часто ТЭЛА развивается на фоне других заболеваний и поэтому остается не замеченной врачами, а ухудшение состояния такого пациента рассматривается как декомпенсация имеющейся сердечно-легочной патологии. Это приводит к неадекватному и несвоевременному лечению.

#### 10.4. Классификация тромбоземболии легочной артерии

При классифицировании ТЭЛА используются следующие критерии: уровень эмболической окклюзии и число обтурированных легочных артерий, степень тяжести гемодинамических нарушений, темпы развития патологического процесса (острая, подострая ТЭЛА).

М. Verstraete, модифицируя имеющиеся классификации, выделил 4 степени ТЭЛА:

- ◆ I степень (легкая) — тромбоземболия мелких ветвей;
- ◆ II степень (средней тяжести) — происходит поражение сегментарных ветвей;
- ◆ III степень (тяжелая) — тромб закупоривает долевые ветви легочной артерии;
- ◆ IV степень (крайне тяжелая) — массивная, развивающаяся при обтурации ствола легочной артерии или ее бифуркации (седловидный тромб).

По характеру гемодинамических расстройств, развивающихся при ТЭЛА, различают 3 степени тяжести. При этом должно учитываться: давление в правом желудочке, систолическое давление в аорте, конечное диастолическое давление в легочных артериях (табл. 10.1).

Клиническая картина ТЭЛА в значительной степени определяется калибром обтурированных артерий, темпами развития патологического процесса, тяжестью развивающихся гемодинамических нарушений (табл. 10.2). Так, значительные различия в клинической картине характерны для острой массивной ТЭЛА, ТЭЛА мелких ветвей и подострой ТЭЛА.

**Острая ТЭЛА мелких ветвей.** Нередко тромбоземболия мелких ветвей легочной артерии может протекать бессимптомно. Так, у пациентов с ТГВ при отсутствии клинических симптомов легочной эмболии при помощи вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии признаки ТЭЛА выявляются в 40% случаев.

Характерными симптомами ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии являются одышка, возбуждение. Первыми проявлениями в данном случае нередко могут быть симптомы инфаркта легкого, которые проявляются не ранее чем через 3 дня после развития эпизода ТЭЛА и проявляются плевральными болями, лихорадкой и кровохарканьем. При этом наблюдается частое поверхностное дыхание, однако цианоз не характерен, так как незначительное нарушение перфузии легких не приводит к выраженному изменению газового состава крови. Функции правых отделов сердца не нарушаются, сердечные тоны остаются нормальными, акцента второго тона над легочной артерией может не выявляться, АД не снижается, нередко развивается тахикардия. Давление в легочной артерии редко превышает 25 мм рт. ст.

**Острая массивная ТЭЛА.** Обструкция легочной циркуляции более чем на 50% приводит к значительным нарушениям гемодинамики, что сопровождается значительным падением АД. Для поддержания сердечного выброса в условиях снижения притока крови к левому сердцу компенсаторно повышается

Таблица 10.1

Характер гемодинамических расстройств, развивающихся при ТЭЛА

Степень расстройств	Давление, мм рт. ст.				
	В аорте		В правом желудочке		
	систолическое	диастолическое	конечное диастолическое	среднее	в легочном стволе
Умеренные или без них	> 100	≥ 60	< 10	< 19	< 25
Средней тяжести	> 100	40–59	10–14	19–24	25–34
Резко выраженные	< 100	< 40	≥ 15	≥ 25	≥ 35

Таблица 10.2

Характеристика ТЭЛА в зависимости от степени гемодинамических нарушений

ТЭЛА	Анамнез	Степень обструкции легочных артерий	Клиническая картина	Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	Среднее давление в правом желудочке, мм рт. ст.
Острая, мелких ветвей	Возникает внезапно	< 50%	Одышка, возможно развитие кровохарканья, плевральных болей	Нормальное	Нормальное
Острая массивная	Возникает внезапно	> 50%	Правожелудочковая недостаточность, гипотензия, потеря сознания	45/20	12
Подострая	Развивается в течение нескольких недель	> 50%	Одышка	70/34	8

давление в легочной артерии, развивается перегрузка правых отделов сердца, тахикардия. При острой недостаточности правого желудочка конечное диастолическое давление в нем возрастает до 15–20 мм рт. ст. Дилатация правого желудочка приводит к развитию относительной недостаточности трикуспидального клапана. Трикуспидальная регургитация еще больше способствует уменьшению наполнения левых отделов сердца. Снижение сердечного выброса при условии перегрузки правого желудочка может приводить к ишемии правых отделов сердца и появлению ангинозных болей в условиях сниженного коронарного кровотока. Снижение  $PO_2$  прямо пропорционально степени ТЭЛА и обусловлено нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений, отсутствием насыщения крови кислородом в условиях шунтирования в обход выключенным из кровообращения участкам легких или через открытое овальное окно, снижением сердечного выброса. Вследствие гипоксемии и низкого артериального выброса развивается обморок, регистрируется снижение АД, похолодание конечностей, диффузный цианоз. Характерна выраженная одышка, но не ортопноэ, что отличает ТЭЛА от левожелудочковой сердечной недостаточности. Вследствие снижения наполнения левого желудочка состояние больных с ТЭЛА улучшается при проведении мероприятий, усиливающих возврат крови к сердцу, например придание возвышенного положения ножному концу кровати или введение коллоидных растворов. При аускультации выслушивается ритм галопа, расщепление второго тона вследствие нарушения выброса крови из правого желудочка; акцент второго тона над легочной артерией может быть незначительным в связи с отсутствием значительного повышения давления в ней (не более 55 мм рт. ст.) в условиях острой массивной ТЭЛА.

**Подострая ТЭЛА.** Причиной подострой ТЭЛА является наличие постоянного источника тромбов, откуда они в течение длительного времени попадают в легкие, закупоривая мелкие и средние ветви легочной артерии. В условиях постоянной умеренной нагрузки на правый желудочек развивается его гипертрофия, значительно увеличивается по сравнению с острой ТЭЛА систолическое давление в правом желудочке, тогда как конечное диастолическое давление увеличивается в меньшей степени. Ведущими симптомами подострой ТЭЛА является постоянно нарастающая одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, сухой кашель. В результате процессов адаптации к постепенной обструкции ветвей легочной артерии сердечный выброс может поддерживаться на нормальном уровне, при этом АД и пульс не изменяются. Могут быть значительно выражены признаки венозного застоя. Так, при аускультации выслушивается третий тон у основания грудины, который усиливается на вдохе. Возможно развитие симптомов, характерных для инфаркта легкого. Значительное прогрессирование ТЭЛА может приводить к развитию правожелудочковой недостаточности и развитию клинической картины острой массивной ТЭЛА.

### 10.5. Диагностика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии во время беременности

Несмотря на усовершенствование методов диагностики, часто ТЭЛА остается нераспознанной и, следовательно, не проводится необходимая терапия. Трудности диагностики ТЭЛА объясняются следующими причинами:

- ♦ отсутствие специфических симптомов, позволяющих с абсолютной уверенностью устано-

вить наличие ТЭЛА или исключить другую патологию, особенно при беременности, когда сходная симптоматика может наблюдаться и у здоровых женщин;

- ◆ молниеносное развитие ТЭЛА в ряде случаев, при котором бывает невозможно своевременно провести необходимые исследования и установить диагноз и начать терапию;
- ◆ в половине случаев в момент развития эмболии (даже массивной) венозный тромбоз протекает бессимптомно;
- ◆ отсутствие простых доступных инструментальных методов исследования, позволяющих диагностировать ТЭЛА;
- ◆ ограниченное применение ряда методов исследования в связи с возможной лучевой нагрузкой на плод;
- ◆ невысокая чувствительность и специфичность применяемых методов диагностики ТЭЛА, что требует проведения нескольких диагностических исследований.

Обследуя больного с подозрением на ТЭЛА, клиницист должен решить ряд важных диагностических задач. Необходимо подтвердить наличие эмболии, так как методы лечения этого заболевания (как консервативные, так и оперативные) достаточно агрессивны, и их применение без достаточных оснований чревато тяжелыми последствиями. Следует определить локализацию тромбозов, оценить объем эмболического поражения легочного сосудистого русла, а также выраженность гемодинамических расстройств в большом и малом круге кровообращения, поскольку эта информация имеет существенное прогностическое значение. Кроме того, важно установить источник эмболизации, что необходимо для предотвращения рецидива эмболии.

Клиническая симптоматика позволяет лишь с большей или меньшей долей вероятности предположить диагноз ТЭЛА и ориентировочно судить о ее характере (массивная она или нет). Клинический диагноз тромбоза вен и ТЭЛА не всегда возможен, так как клинические признаки часто имеют стертый характер, в то же время, если они достаточно выражены, необходима дифференциальная диагностика с другими патологическими процессами, сопровождающимися подобными клиническими проявлениями. Для решения указанных выше диагностических задач необходимо применение инструментальных методов исследования.

Предложен целый ряд способов оценки вероятности ТЭЛА, один из которых представлен в табл. 10.3.

Однако оценка вероятности ТЭЛА по клинической картине не в состоянии дать однозначного ответа о наличии или отсутствии ТЭЛА. Так, при низкой вероятности ТЭЛА по клинической картине при объективных исследованиях диагноз ТЭЛА подтверждается в 10% случаев, при средней степени вероятности — в 25% случаев, а при высокой — в 60% и более [Kearon et al., 2003].

Следует отметить, что чувствительность диагностических методов для постановки диагноза ТЭЛА должна быть не менее 85%. Для исключения ТЭЛА специфичность диагностических методов должна быть не менее 95% по сравнению с ангиографией или частота развития ВТЭ при отмене антикоагулянтов на основании отрицательных результатов диагностических тестов не должна превышать 2% [Kearon et al., 2003].

Следует сразу оговорить возможность применения радиологических исследований во время беременности и эффектов радиации на плод. Описано онкогенное и тератогенное воздействие на плод радиации в дозе 10 рад, которое проявляется врожденными пороками развития, внутриутробной задержкой роста плода, внутриутробной гибелью плода [Nijkeuter et al., 2006]. Риск онкологических заболеваний у детей, подвергшихся воздействию радиации во внутриутробном периоде, повышается не сильно, однако статистически достоверно (от 1,2 до 2,4 раза) [Bates et al., 2002]. Однако, учитывая низкую заболеваемость опухолями в первые 10 лет жизни (0,1% в общей популяции), абсолютный риск развития онкологических заболеваний под действием радиации на плод остается низким. При подозрении на ТГВ или ТЭЛА допускается применение таких радиологических методов, при которых плод получает радиацию меньше 0,5 рад [Ginsberg et al., 1989]. В табл. 10.4 указаны значения получаемой плодом радиации при различных диагностических процедурах.

### 10.5.1. Диагностика тромбоза глубоких вен

Диагностика ТГВ крайне важна не только для проведения адекватной антикоагулянтной терапии, но и для профилактики ТЭЛА. У 24% пациентов с ТГВ развивается ТЭЛА при этом летальность достигает 15% [Winer-Muram et al., 2002]. Кроме того, при наличии симптоматики ТЭЛА установление диагноза ТГВ позволяет подтвердить диагноз ТЭЛА.

Клинический диагноз тромбоза подвздошных или илюофemorальных вен редко бывает ошибочным, так как при этом имеет место внезапный отек всей ноги, цианоз, ощущение распирания, болезненности по

Таблица 10.3

Оценка вероятности ТЭЛА на основании данных клинического обследования [Wells et al., 1997]

Клинический признак	Баллы
Клинические симптомы ТГВ	3
Симптомы свидетельствуют больше в пользу ТЭЛА, чем в пользу альтернативного диагноза	3
Иммобилизация (более 3 дней), хирургическое вмешательство в последние 4 нед.	1,5
ВТЭ в анамнезе	1,5
Тахикардия (более 100 уд./мин)	1,5
Кровохарканье	1
Онкологическое заболевание	1
Менее 2 баллов — низкая вероятность ТЭЛА 2–6 баллов — средняя вероятность ТЭЛА Более 6 баллов — высокая вероятность ТЭЛА	

Таблица 10.4

Уровень радиации, получаемой плодом при различных диагностических процедурах

Процедура	Уровень радиации, получаемый плодом, рад
Билатеральная венография без защиты живота	0,628
Унилатеральная венография без защиты живота	0,314
Ограниченная (локальная) венография	< 0,050
Пульмоангиография через бедренный доступ	0,221–0,374
Пульмоангиография через плечевой доступ	< 0,050
Перфузионная сцинтиграфия легких с использованием <sup>99</sup> Tc-МАО	0,018
Вентиляционная сцинтиграфия легких с использованием:	
◆ <sup>133</sup> Xe	0,004–0,019
◆ <sup>99</sup> Tc-DTPA	0,007–0,035
◆ <sup>99</sup> Tc-SC	0,001–0,005
Радиоизотопная венография с использованием <sup>99</sup> Tc	0,001–0,005
Сканирование ног с использованием <sup>125</sup> I-фибриногена	2,000
Рентгенологическое исследование легких	< 0,001

<sup>99</sup>Tc-МАО — макроагрегаты альбумина, меченные технецием.<sup>99</sup>Tc-DTPA — диэтиленetriаминпентацетиловая кислота, меченная технецием.<sup>99</sup>Tc-SC — коллоидная сера, меченная технецием.<sup>133</sup>Xe — ксенон 133 (самостоятельный изотоп, газ).

ходу бедренной вены. Тем не менее и в таких случаях диагноз подтверждается лишь у 50% больных с болью, отеком и чувством распирания в ноге. В то же время ТГВ может протекать с минимальной клинической симптоматикой или вообще бессимптомно, что значительно затрудняет диагностику ТГВ. При диагностике ТГВ следует исключать другие возможные причины обнаруженных клинических проявлений: кисту Беккера (дивертикул синовиальной мембраны коленного сустава, который выдается через подколенную ямку), опухоль (в том числе костную), первичную венозную недостаточность, поверхностный тромбофлебит, целлюлит, гемартроз, сердечную недостаточность.

Так же как и для ТЭЛА, были разработаны методы оценки вероятности ТГВ по клиническим признакам (табл. 10.5).

Если подозрение на тромбоз глубоких вен остается, необходимо проведение подтверждающих объективных тестов.

#### 1. Неинвазивные методы.

- D-димер.
- Импедансная плетизмография (ИПГ).
- Компрессионная ультрасонография (КУС).
- Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) + КУС.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ), МР-венография.

Таблица 10.5

Оценка вероятности ТГВ на основании данных клинического обследования  
[Turpie et al., 2002]

Клинические признаки	Баллы
Онкологическое заболевание (противоопухолевая терапия в последние 6 мес.)	1
Параличи, парезы или иммобилизация нижних конечностей	1
Общая иммобилизация более 3 дней или хирургическое вмешательство в последние 4 нед.	1
Повышенная чувствительность/боль по ходу глубоких вен	1
Увеличение в объеме голени больной ноги более чем на 2 см по сравнению со здоровой (измеренная на 10 см ниже бугра тибиальной кости)	1
Отек больной конечности	1
Коллатеральные поверхностные вены (без варикозного расширения)	1
Низкая вероятность — 0 баллов.	
Средняя вероятность ТГВ — 1 или 2 балла.	
Высокая вероятность — 3 балла и более.	

## 2. Инвазивные методы.

- Венография.

**D-димер.** При подозрении на ТГВ у небеременных диагностику следует начинать с определения уровня D-димера. Данный тест характеризует активацию внутрисосудистого свертывания и обладает высокой чувствительностью в отношении ТГВ. Однако активация коагуляции наблюдается при различных патологических процессах, включая воспаление, инфекционные заболевания, опухоли, инфаркт миокарда. Наиболее чувствительным методом определения D-димера является ELISA. Следует помнить о том, что через 24 ч терапии с применением гепарина уровень D-димера снижается на 25%, что приводит к снижению чувствительность этого метода (с 96 до 89%) [Kearon et al., 2003].

Таким образом, специфичность теста на D-димер достаточно низкая, однако диагностически

значимым является выявление отрицательного результата, что позволяет с большей вероятностью предполагать альтернативный диагноз. Нормальный уровень D-димера исключает возможность ТГВ, и необходимость проведения УЗИ отсутствует. При положительном тесте D-димера и отрицательных показателях УЗИ следует вести наблюдение и сделать повторное УЗИ через неделю. При положительном тесте D-димера и положительном результате УЗИ необходимо назначение антикоагулянтов. При отрицательном тесте D-димера и положительном результате УЗИ необходимо проведение венографии для подтверждения или исключения ТГВ (рис. 10.3).

Однако при беременности уровень D-димера возрастает по мере увеличения сроков гестации, а также при наличии осложнений беременности, включая гестозы, преждевременную отслойку плаценты, внутриутробную задержку роста плода. Таким образом, специфичность данного метода при беременности достаточно низкая, и определение D-димера может быть малоинформативным для диагностики ВТЭ. Таким образом, при беременности тест на D-димер можно рассматривать лишь как вспомогательный метод при диагностике ТГВ и ТЭЛА.

**Импедансная плетизмография** — неинвазивный метод исследования, основанный на изменении отклонения электрического импеданса в результате изменения объема крови в конечности. ИПГ считается высокочувствительным тестом определения проксимальных ТГВ, однако гораздо менее чувствительным для дистальных ТГВ и не пригоден для выявления тромбов нижней полой вены. Это понятно, если учесть, что ИПГ результативна, когда тромб препятствует оттоку крови. Мелкие тромбы, не облитери-

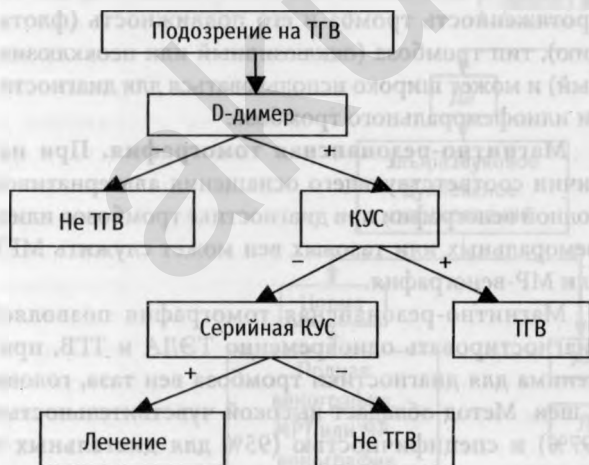


Рис. 10.3. Алгоритм диагностики ТГВ в общей популяции



рующие отдельные икроножные вены, или тромбы вне крупных венозных сосудов могут остаться невыявленными. Тем не менее при наличии клинически выраженных и наиболее частых во время гестационного периода тромбозов в илюофemorальной области этот метод высокоинформативен. Поскольку ИПГ не чувствительна к некоторым неокклюзирующим проксимальным ТГВ и тромбозам в икроножных венах, необходимо проведение серийных тестов ИПГ в течение 7–14 дней, если результаты первого теста отрицательные. Это важно для исключения восходящего тромбоза и обнаружения неокклюзирующего проксимального ТГВ. Если при повторных ИПГ результат окажется положительным, этого достаточно для диагноза ТГВ. Важно, что была доказана безопасность отмены антикоагулянтов при серийной ИПГ [Jick et al., 1969].

Следует отметить, что аномальные результаты ИПГ могут быть однозначно расценены как признак ТГВ только в первые два триместра беременности, так как в последнем триместре беременности увеличенная матка вызывает компрессию сосудов таза, при этом возможны ложноположительные результаты ИПГ. Поэтому при положительном результате ИПГ в III триместре тест должен быть повторен в положении пациентки лежа на боку. Хотя метод ИПГ является чувствительным для диагностики ТГВ, он все реже применяется в клинической практике и все большее предпочтение отдается ультразвуковому методу исследования.

**Компрессионная ультрасонография** позволяет непосредственно визуализировать глубокие вены и дифференцировать их от обструкции наружных (поверхностных) вен. Обнаружение не подвергнувшихся компрессии венозных сегментов свидетельствует с высокой степенью вероятности о ТГВ. Кроме того, КУС позволяет выявить нарушения функций клапанов вен в покое, при проведении пробы Вальсальвы.

Следует отметить, что, в отличие от ИПГ, КУС является чувствительным и специфичным тестом для диагностики проксимальных ТГВ, но малоинформативен для выявления изолированных тромбов подвздошных вен, которые во время беременности развиваются гораздо чаще, чем в общей популяции, а также для выявления тромбов в венах икроножных мышц. Чувствительность данного метода для проксимальных венозных тромбозов составляет 97%, а специфичность — 98% [Kearon et al., 1998]. КУС является широко доступным неинвазивным методом, а также позволяет распознать такие изменения, как

аневризма, гематома, киста Беккера, которые могут имитировать клиническую симптоматику ТГВ.

Если КУС выявляет не подвергшийся компрессии венозный сегмент, ставится диагноз ТГВ; однако если тромб не выявлен, а изолированный тромбоз подвздошной вены не исключен, то имеет смысл мониторинг таких пациенток с серийной КУС с целью исключения восходящего тромба из икроножной вены. Кроме того, ложноотрицательные результаты КУС возможны при тромбе размером менее 3 см, при выраженном отеке конечности. Специфичность КУС снижается во время беременности вследствие расширения вен таза и нижних конечностей, развития варикозного расширения вен, венозной недостаточности, отека ног.

У небеременных серийная КУС, проводимая через 7 и 14 дней, позволяет с высокой степенью достоверности исключить ТГВ. Однако у беременных данный подход может приносить не столь точные результаты. Во-первых, это связано с высокой частотой тромбозов подвздошных вен у беременных, в отношении которых КУС нечувствительна. В общей популяции тромбозы вен голени редко сами являются причиной ТЭЛА, однако риск ТЭЛА значительно повышается при их распространении на проксимальные вены, что наблюдается в 20–30% случаев. В большинстве случаев прогрессирование дистальных тромбозов в проксимальные происходит в течение 7–14 дней. Однако у беременных эти сроки могут меняться, поэтому при проведении серийной КУС у беременных требуются более короткие интервалы между исследованиями (серийная КУС проводится на 2, 3, 6, 8-й дни).

**Ультразвуковая доплерография** позволяет визуализировать просвет нижней полой, подвздошных, бедренных, подколенных вен и вен голени, определить протяженность тромба и его подвижность (флотацию), тип тромбоза (окклюзивный или неокклюзивный) и может широко использоваться для диагностики илиофemorального тромбоза.

**Магнитно-резонансная томография.** При наличии соответствующего оснащения альтернативой полной венографии при диагностике тромбозов илиофemorальных или тазовых вен может служить МРТ или МР-венография.

Магнитно-резонансная томография позволяет диагностировать одновременно ТЭЛА и ТГВ, применима для диагностики тромбоза вен таза, головы и шеи. Метод обладает высокой чувствительностью (97%) и специфичностью (95% для дистальных и 97–100% для проксимальных тромбозов) [Spritzer et al., 1995]. К преимуществам МРТ относится также

возможность дифференцировать остро развившийся тромбоз от организовавшегося тромба. Преимуществом этого метода у беременных является отсутствие лучевой нагрузки и возможность диагностировать тромбозы илюофemorальных вен и дистальных вен нижних конечностей, которые часто невозможно выявить с помощью КУС.

**Венография.** Если данные неинвазивных тестов противоречивы или нет возможности проведения серийных исследований, следует проводить восходящую контрастную венографию. Контрастная венография является «золотым стандартом» для подтверждения диагноза ТГВ. Этот метод позволяет установить наличие тромба, его точную локализацию и распространенность. При венографии выявляется дефект наполнения, т.е. наличие препятствия оттоку крови. Однако при помощи венографии невозможно определить, является ли данная картина результатом острого тромбоза или связана с наличием организовавшегося тромба. При венографии остаточные признаки ТГВ выявляются у 75% больных с ТЭЛА [Keaton et al., 2003]. Однако в 20% случаев при венографии развиваются побочные явления, в связи с чем этот метод

диагностики ТГВ не может быть рутинным [Heijboer et al., 1993]. Кроме того, сам по себе радиофармпрепарат обладает тромбогенными свойствами и увеличивает риск тромбозов на 2–4% [Albrechtsson et al., 1996]. Ограниченная венография с защитой таза и живота значительно редуцирует лучевую нагрузку плода, но не позволяет визуализировать подвздошные вены. Таким образом, для исключения тромбоза подвздошных вен необходима полная венография.

Разрабатываются и **новые методы диагностики ТГВ.** Создан синтетический пептид, меченный  $^{99m}\text{Tc}$  (DMP 444), который связывается с рецепторами тромбоцитов — GРІІb/ІІІа на активных тромбоцитах [Klem et al., 2000]. Он вводится в организм и далее его местонахождение фиксируется с помощью специального аппарата. Этот метод не включает использование контрастов, что дает возможность применения его у пациентов с известной непереносимостью контрастных препаратов. Он также может быть более полезен у пациентов с рецидивирующими ВТЭ, поскольку возможности УЗИ в выявлении первичных и рецидивирующих тромбов ограничены. Но, к сожалению, этот метод не применим для диагностики ТЭЛА.

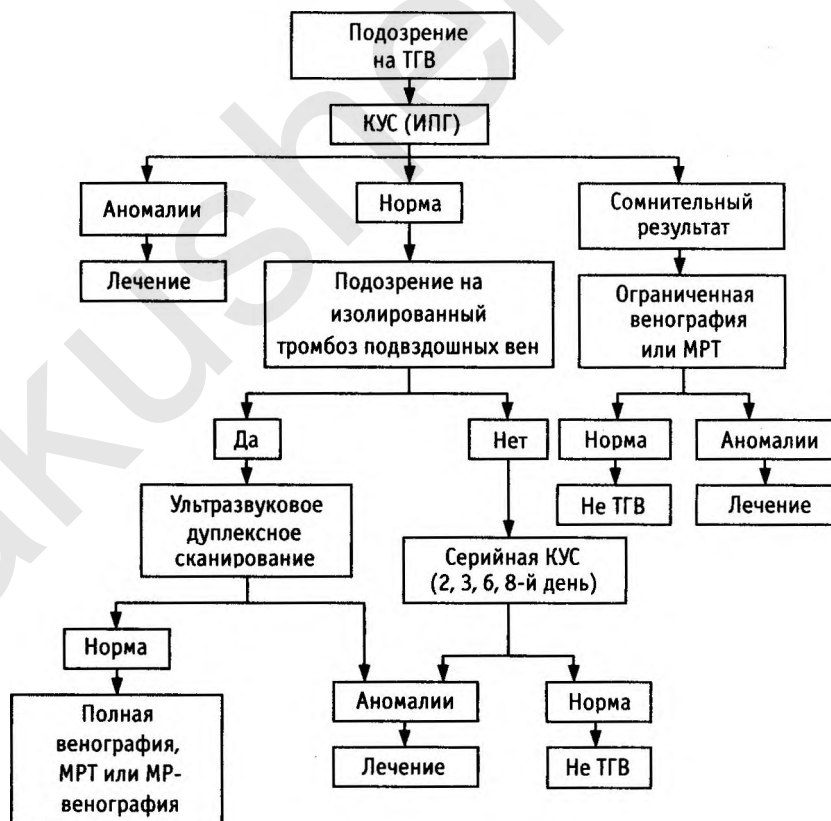


Рис. 10.4. Алгоритм диагностики ТГВ у беременных [Bates et al., 2002; Nijkeuter et al., 2006]



### Алгоритм диагностики ТГВ при беременности.

Алгоритм диагностики ТГВ при беременности можно представить следующим образом (рис. 10.4). В первую очередь необходимо провести КУС или ИПГ. При положительных результатах необходимость дальнейших исследований отсутствует и должна быть немедленно начата антикоагулянтная терапия. Однако при отрицательном результате КУС требуется проведение дальнейших исследований, так как чувствительность КУС при определении проксимальных ТГВ низкая, а при беременности значительно чаще, чем в общей популяции, развиваются илиофemorальные тромбозы. При подозрении на изолированный тромбоз подвздошных вен следует провести ультразвуковое дуплексное сканирование; при сомнительных результатах последнего — полную венографию, МРТ или МР-венографию. При отсутствии подозрений на проксимальный тромбоз рекомендуется проводить серийную КУС на 2, 3, 6 и 8-й день с целью исключения проксимального распространения при дистальных тромбозах. При сомнительных результатах КУС для подтверждения или исключения ТГВ следует провести ограниченную венографию с защитой области живота или МРТ. В качестве вспомогательного метода диагностики ТГВ определяют уровень D-димера. По данным исследования W. Chan и соавт. (2002), включавшего 51 беременную с подозрением ТГВ, отрицательные результаты КУС и нормальный уровень D-димера, а также отрицательные результаты серийной КУС при наличии положительного теста на D-димер позволяют исключить диагноз ТГВ у беременных и не назначать антикоагулянтную терапию. По данным G. Le Gal и соавт. (2006), при отрицательных результатах КУС у пациенток с подозрением на ТГВ во время беременности и в послеродовом периоде при отсутствии антикоагулянтной терапии ни одного случая ВТЭ в течение 3 мес. не наблюдалось. Однако применение теста на D-димер и КУС для диагностики ТЭЛА у беременных требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

#### 10.5.2. Диагностика тромбоэмболии легочной артерии

Поскольку клиническая картина и течение ТЭЛА в значительной степени зависят от числа и калибра обтурированных легочных сосудов, то и подозрение на ТЭЛА может возникнуть не только при яркой клинической картине, когда обтурируются сосуды крупного калибра, но и при минимальных симптомах (тахипноэ, тахикардия, инспираторная одышка,

ощущение дискомфорта), возникающих при тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

Объективные методы исследования, используемые при подозрении на ТЭЛА, включают рутинные методы исследования — ЭКГ и рентгенологическое исследование, а также наиболее информативные методы — вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких и легочную ангиографию.

1. Неинвазивные инструментальные методы.
  - ЭКГ.
  - Обзорная рентгенография органов грудной клетки.
  - ЭхоКГ, чреспищеводная ЭхоКГ.
  - Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (V/Q-сцинтиграфия).
  - Спиральная компьютерная томография (СКТ).
  - Магнитно-резонансная томография (МРТ).
  - Компрессионная ультрасонография (КУС).
2. Лабораторные методы.
  - D-димер.
  - Кардиоспецифические ферменты (тропонин Т, I, КФК, МВ-фракция).
  - Газовый состав артериальной крови.
3. Инвазивные методы.
  - Ангиография.

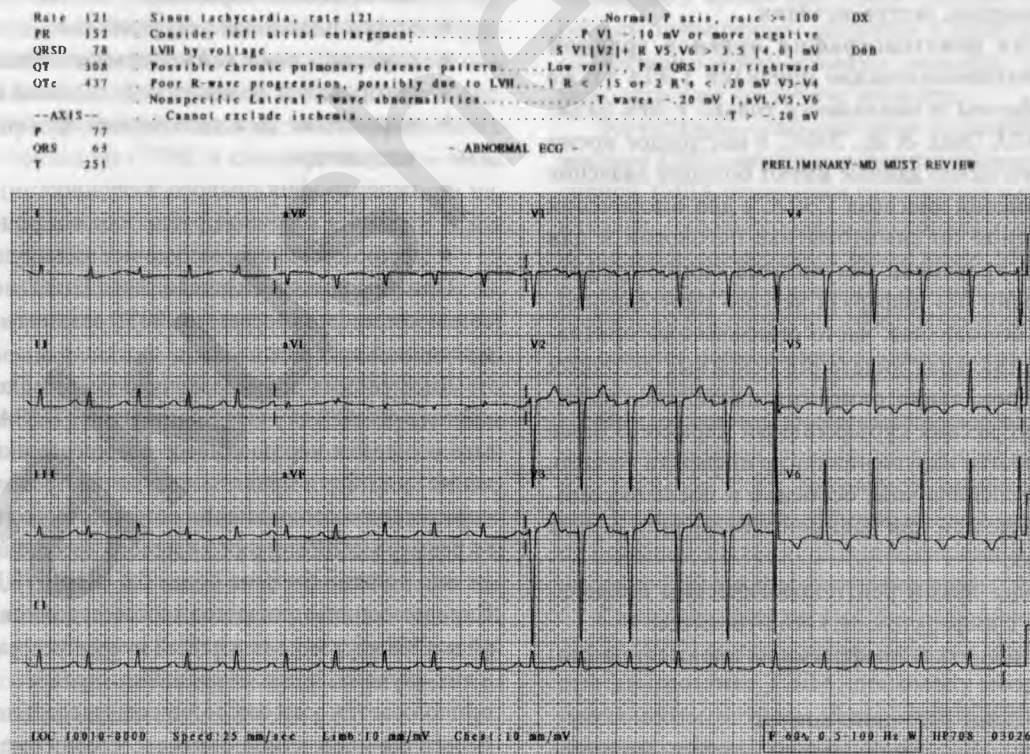
Помимо этого используются и неинвазивные методы диагностики ТГВ (КУС и ИПГ), поскольку ТГВ часто обнаруживается при ТЭЛА. Диагностика ТГВ при подозрении на ТЭЛА является чрезвычайно важным этапом, так как, с одной стороны, в случае обнаружения бессимптомного ТГВ позволяет с уверенностью поставить диагноз ТЭЛА, а с другой — отсутствие признаков проксимального венозного тромбоза в течение 2 нед. свидетельствует о низком риске развития ВТЭ. Только треть венозных тромбозов имеет клиническое проявление. Большинство симптомных венозных тромбозов начинаются с тромбоза глубоких вен голени, а клиническая картина проявляется только при распространении тромбоза на проксимальные вены. У 40–50% пациентов с симптомами проксимального венозного тромбоза и отсутствием характерной клиники выявляется высоковероятная для ТЭЛА сканограмма [Hull et al., 1985]. Однако при эмболии мелких ветвей легочной артерии результаты КУС оказываются положительными реже, чем при ТЭЛА крупных ветвей. Так, при низкой вероятности ТЭЛА по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии и КТ при проведении КУС ТГВ обнаруживается лишь в 30% случаев у пациентов

с ТЭЛА [Kearon et al., 2003]. В целом при сомнительной картине по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии результаты КУС оказываются положительными в 5% случаев [Kearon et al., 2003]. При подозрении на ТЭЛА выявление ТГВ позволяет ставить диагноз ТЭЛА и начинать антикоагулянтную терапию без проведения последующих тестов. Тем не менее следует особо отметить, что нормальные результаты ИПГ и КУС не исключают наличие ТЭЛА, и при подозрении на ТЭЛА необходимо проведение дальнейших исследований, в частности сцинтиграфии легких.

Электрокардиографии и рентгенологическому исследованию, наряду с анамнезом и осмотром, принадлежит роль начальных скрининговых исследований у пациентов с подозрением на ТЭЛА. Следует отметить, что эти методы не являются специфичными для диагностики ТЭЛА, однако с их помощью можно установить альтернативный диагноз и тем самым исключить ТЭЛА. Следует отметить, что в связи с тем что ни один из клинических симптомов не является чувствительным и специфичным для ТЭЛА, то же самое можно сказать и об инструментальных методах диагностики,

поэтому первоочередной задачей является исключить другие причины возникновения клинической симптоматики. Дифференциальный диагноз ТЭЛА следует проводить с инфарктом миокарда, пневмонией, плевритом, плевродинией, застойной сердечной недостаточностью, пневмотораксом, мышечно-скелетными болями.

**Электрокардиография.** Изменения ЭКГ при ТЭЛА демонстрируют перегрузку правых отделов сердца и ишемию миокарда, при этом обнаруживается глубокий зубец S1 и QIII вследствие преобладания электрической активности правого желудочка; P-pulmonale в отведениях III, aVF, V1, V2; нередко встречается подъем сегмента RS-T выше изолинии в отведениях III, aVF, V1, V2 и дискордантное смещение сегмента RS-T ниже изолинии; могут выявляться отрицательные зубцы T в отведениях III, aVF, V1, V2, что отражает изменение процессов реполяризации в правых отделах сердца и межжелудочковой перегородке. Вследствие нарушения метаболизма правого желудочка возможно развитие блокады правой ножки пучка Гиса, тахикардия, возможны экстрасистолия, мерцание и трепетание предсердий. Эти признаки



**Рис. 10.5.** ЭКГ при ТЭЛА. Синусовая тахикардия (ЧСС = 121). Отклонение ЭОС вправо. P-pulmonale II, III, aVF. Элевация сегмента ST V2, горизонтальная депрессия ST V5, V6. Отсутствие нарастания зубца R от V1 к V4 (ишемия?)  
<http://sfghed.ucsf.edu>

часто обнаруживаются при массивных тромбоэмболиях.

ЭКГ-признаки острого легочного сердца (синдром Мак Джин—Уайта) (рис. 10.5) достаточно чувствительны для выявления массивной эмболизации легочно-артериального русла, однако недостаточно специфичны. К тому же в ряде случаев остро возникшие ЭКГ-симптомы острого легочного сердца у больных с ишемической болезнью сердца могут имитировать проявления инфаркта задней стенки левого желудочка. По мере уменьшения калибра обтурированного сосуда частота встречаемости изменений ЭКГ уменьшается. При массивной ТЭЛА и обтурации крупных ветвей они наблюдаются в 81% случаев, при обтурации разветвлений легочной артерии — в 65% [Бокарев И.Н., Попова Л.В., 2005].

*Признаки Мак Джин—Уайта на ЭКГ у пациентов с ТЭЛА*

- ◆ Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо.
- ◆ P-pulmonale (III, aVF, V1, V2).
- ◆ Неспецифические изменения комплекса RS-T (III, aVF, V1, V2).
- ◆ Блокада правой ножки пучка Гиса.
- ◆ Тахикардия, экстрасистолия.

**Обзорная рентгенография органов грудной клетки.** Рентгенологические признаки ТЭЛА также малоспецифичны и выявляются только у 40% пациентов с ТЭЛА [Bick et al., 2006]. В настоящее время рентгенологические данные имеют большее значение не для уточнения диагноза ТЭЛА, а для исключения другой сходной по симптоматике патологии и для правильной трактовки результатов скинтиграфии. После эмболии без инфаркта легкого рентгенограмма обычно нормальная, часто описываемые признаки — проксимальная дилатация основных легочных артерий и фокальная олигемия дистальнее эмболии — носят весьма субъективный характер. Чаше обнаруживаются нарушения после инфаркта легкого, но и они неспецифичны, особенно в послеоперационном периоде или при наличии заболеваний сердца и/или легких.

К наиболее ярким рентгенологическим проявлением ТЭЛА с инфарктом легкого относятся:

- ◆ «приподнятая» диафрагма на пораженной стороне;
- ◆ взбухание легочного конуса;
- ◆ картина «ампутации ветвей легочной артерии»;
- ◆ наличие треугольной тени инфаркта (основанием к периферии, а верхушкой к корню легкого) (признак Хамсера);

- ◆ одностороннее повышение прозрачности части легочного поля, обусловленное уменьшением кровенаполнения сосудов соответствующей части легкого (симптом Вестермарка);
- ◆ плевральный выпот;
- ◆ расширение тени сердца вправо за счет правого предсердия;
- ◆ резкое расширение корня легкого;
- ◆ снижение прозрачности ишемизированного легкого.

Классическая треугольная тень легочного инфаркта при эмболии периферических артерий выявляется лишь у 1/3 пациентов (так как только у трети пациентов развивается инфаркт легкого). Подобная картина обнаруживается не ранее 2-го дня заболевания, что еще больше снижает диагностическую ценность рентгенологического метода исследования.

**Эхокардиография.** В последние годы в диагностике венозных тромбоэмболических осложнений существенно возросло значение ультразвуковых методов исследования. При ТЭЛА выявляются следующие эхокардиографические признаки:

- ◆ легочная гипертензия, дилатация и гипокинезия правого желудочка;
- ◆ трикуспидальная регургитация;
- ◆ парадоксальное движение межжелудочковой перегородки и ее взбухание в левый желудочек;
- ◆ нарушение диастолической функции левого желудочка;
- ◆ гипертрофия правого желудочка;
- ◆ тромб в легочном русле или в сердце;
- ◆ функция левого желудочка не нарушена.

При помощи чреспищеводной ЭхоКГ можно с высокой специфичностью (до 90%) выявить тромбозы в легочной артерии.

Дисфункция правого желудочка при ЭхоКГ выявляется в 40–60% случаев у пациентов с ТЭЛА, не сопровождающейся нарушениями гемодинамики. Определение дилатации правого желудочка производится по определению соотношения конечного диастолического размера (КДР) правого и левого желудочков. В норме оно должно быть не более 0,6 ( $KDR_{пж}/KDR_{лж} = 0,6$ ). Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки и взбухание ее в левый желудочек наблюдается в тех случаях, когда сокращение правого желудочка продолжается уже после начала расслабления левого желудочка в конце систолы. Смещение межжелудочковой перегородки влево и снижение растяжения левого желудочка во время диастолы приводят к нарушению диастолической функции левого желудочка.

Проявлением этого феномена является уменьшение разницы объемов левого желудочка в систолу и диастолу, указывающее на снижение фракции выброса. Снижение выброса левого желудочка происходит вследствие уменьшения объема поступившей в него крови, что вызвано частичной непроходимостью сосудов малого круга кровообращения. При этом может наблюдаться трапециевидная или ромбовидная форма кривой движения полулуний аортального клапана при отсутствии клапанной патологии и сохраненной инотропной функции левого желудочка. Гемодинамика у таких пациентов нестабильна, часто развивается кардиогенный шок, который является основной причиной смерти больных с ТЭЛА. Важно отметить то, что при ТЭЛА функция левого желудочка не нарушается. В связи с этим наличие у пациентов с сердечной недостаточностью нормальных размеров левого желудочка при увеличенных размерах правого всегда обязывает думать о ТЭЛА.

Чувствительность ЭхоКГ составляет 40–70%, а специфичность — 90% [Goldhaber, 2002]. Ложноположительные результаты ЭхоКГ могут быть обусловлены наличием у пациента сердечно-легочной патологии: ХОБЛ, первичной легочной гипертензии, дилатационной кардиомиопатии, пороков трикуспидального клапана. Наиболее чувствительным эхо-признаком для диагностики ТЭЛА является дисфункция правого желудочка; чувствительность этого признака составляет 77%, а специфичность — 94%. Дисфункция правого желудочка развивается при нарушении кровотока более чем в 30% легочной ткани [Goldhaber, 2002].

Кроме того, ЭхоКГ обладает важным прогностическим значением. Прогностическое значение имеет выявление дисфункции правого желудочка и определение давления в легочной артерии. У 10% пациентов с нарушением функции правого желудочка в течение 24 ч после госпитализации развивается кардиогенный шок, а 5% погибают во время госпитализации [Grifoni et al., 2000]. ЭхоКГ нужно использовать с целью оценки проходимости центральных легочных артерий и выявления открытого овального окна. Наличие незакрытого овального окна также ухудшает прогноз. При этом риск смерти в 10 раз выше, а тромбоэмболические осложнения у таких пациентов развиваются в 5 раз чаще [d'Audiffret et al., 1999].

Благодаря ЭхоКГ может быть осуществлен динамический контроль за судьбой тромба в правом отделе сердца и легочном русле на фоне антикоагулянтной и тромболитической терапии. Таким образом, на ос-

новании эхокардиографического исследования можно диагностировать ТЭЛА, определить ее прогноз, выявить источник эмболии, а также решить вопрос о необходимости тромболизиса при отсутствии гипотонии и кардиогенного шока. В случаях тромбоэмболии мелких ветвей возможности ЭхоКГ ограничены, однако этот метод исследования позволяет исключить другие причины развивающейся клинической симптоматики: инфаркт миокарда, инфекционный эндокардит, расслоение аорты, тампонаду сердца.

**Лабораторная диагностика.** Чувствительность определения D-димера при ТЭЛА составляет 87–98%, специфичность — 68% [Keaton et al., 2003]. Когда клиническая картина мало характерна для ТЭЛА, а уровень D-димера низкий, диагноз ТЭЛА может быть исключен с большей степенью вероятности. Однако у беременных тест на D-димер обладает низкой чувствительностью и для определения его диагностической ценности необходимы дальнейшие исследования.

Определение уровня тропонина при ТЭЛА, наличие которого в циркулирующей крови является признаком повреждения миокарда, позволяет во многом определить прогноз ТЭЛА. Выделение тропонина из миокарда в кровь при ТЭЛА связано с гипоксией, острым повышением давления в правом желудочке, снижением кровоснабжения миокарда, т.е. этот фермент отражает состояние миокарда.

Все остальные лабораторные показатели при диагностике ТЭЛА являются вспомогательными. При массивной ТЭЛА отмечается гипокапния и дыхательный алкалоз, однако уровень кислорода в крови может оставаться нормальным более чем у 30% пациентов с ТЭЛА без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [Bergus et al., 1996]. Исключать ТЭЛА при выявлении нормального газового состава крови является ошибкой.

При развитии инфаркта легких может наблюдаться умеренная гипербилирубинемия, лейкоцитоз и повышение СОЭ. Активность аминотрансфераз и креатинфосфокиназы обычно не изменяется, что имеет большое значение при дифференциальной диагностике ТЭЛА и инфаркта миокарда.

**Сцинтиграфия легких.** Вентиляционно-перфузионная (V/Q) сцинтиграфия является методом выбора при диагностике ТЭЛА, поскольку относится к неинвазивным методам. В некоторых крупных исследовательских центрах перфузионная сцинтиграфия используется в качестве начального теста. Преимущество такого подхода состоит в том, что если результаты перфузионной сцинтиграфии нормальные,

то диагноз ТЭЛА исключается без дополнительного проведения вентиляционной сцинтиграфии. При аномальных результатах перфузионной сцинтиграфии необходимо проведение вентиляционной сцинтиграфии. К аномальным результатам перфузионной сцинтиграфии относятся дефекты наполнения изотопа сегментарного или долевого характера с четко очерченными границами треугольной формы.

При сопоставлении данных V/Q-сцинтиграфии возможны следующие результаты:

- а) нарушенная перфузия, нормальная вентиляция;
- б) нарушена и перфузия, и вентиляция;
- в) вентиляционно-перфузионное соответствие и несоответствие в разных областях.

Теоретически дефекты перфузии из-за эмболии должны сочетаться с нормальной или почти нормальной вентиляцией, а при заболеваниях паренхимы или воздухоносных путей должно быть снижение вентиляции и задержка вымывания изотопа. Опыт показывает, что это справедливо для дефектов перфузии при нормальной рентгенологической картине, а вентиляционное сканирование бесполезно, когда дефекты перфузии сочетаются с нарушениями на рентгенограмме. В последнем случае уменьшается и перфузия, и вентиляция независимо от причины — инфаркт легкого, пневмония и т.д. Вероятность эмболии высокая (88%) у пациенток с нормальной рентгенограммой при крупных (долевых) дефектах перфузии или множественных сегментарных дефектах перфузии при нормальной вентиляции (вентиляционно-перфузионном несоответствии). Множественные субсегментарные дефекты перфузии при нормальной вентиляции также могут указывать на эмболию при поражении более 25% площади сегмента, так что определение субсегментарных дефектов имеет важное значение. Однако в 50–65% случаев данные V/Q-сцинтиграфии оказываются недостаточными для исключения диагноза ТЭЛА [Kearon et al., 2003]. При отсутствии строгой сегментарности либо множественности перфузионных дефектов диагноз тромбоземболии маловероятен (нарушения могут быть обусловлены пневмонией, ателектазами, новообразованием, гидротораксом и другими причинами), но не исключен, что требует ангиографической верификации примерно в 50% случаев [Stein et al., 1993].

Тем не менее специфичность V/Q-сцинтиграфии у беременных может быть выше в связи с тем, что у лиц молодого возраста реже наблюдаются сопутствующие заболевания легких. Так, высокая вероятность ТЭЛА по данным сканограммы выявляется у 5% бе-

ременных и у 10–15% небеременных с симптомами ТЭЛА, в 75% случаев у беременных и только у 10–30% небеременных результат сканограммы отрицательный, а у 20% беременных по сравнению с 50–70% в общей популяции результаты сцинтиграфии сомнительны [Hull et al., 1985]. Вентиляционное сканирование не помогает в ситуации, когда снижается перфузия и вентиляция при инфаркте легкого, но у небольшого числа пациенток, когда дефект перфузии значительно больше дефектов на рентгенограмме, вентиляционно-перфузионное несоответствие подтверждает диагноз эмболии. Наиболее информативна вентиляционная сцинтиграфия для подтверждения ТЭЛА у больных с дефектами сегментарной перфузии и менее информативна для подтверждения или исключения ТЭЛА у больных с дефектами субсегментарной перфузии.

**Ангиография.** В сомнительных случаях необходимо дальнейшее исследование, в частности проведение легочной ангиографии, которая считается «золотым стандартом» диагностики ТЭЛА, хотя метод инвазивен и лучевая нагрузка на плод при этом исследовании значительно выше, чем при V/Q-сцинтиграфии легких. Специфичность ангиографии для диагностики ТЭЛА составляет 98%. Поэтому ангиопульмонография показана лишь тогда, когда резервы всех неинвазивных методов исчерпаны и полученные результаты неинформативны.

Возможными показаниями для проведения ангиографии являются:

- ◆ подозрение на массивную ТЭЛА и необходимость выбора тактики лечения [планирование тромболитизиса] (острая правожелудочковая недостаточность, острая дыхательная недостаточность, артериальная гипотония (систолическое АД  $\leq 90$  мм рт. ст.), систолическое давление в легочной артерии больше 60 мм рт. ст., перфузионный дефицит по данным перфузионной сцинтиграфии более 30%);
- ◆ сомнительный диагноз ТЭЛА после проведения неинвазивных методов исследования (отрицательные результаты V/Q-сцинтиграфии при высокой клинической вероятности ТЭЛА, высокая вероятность заболевания по данным V/Q-сцинтиграфии при низкой клинической вероятности).

Наиболее характерным ангиографическим признаком ТЭЛА является дефект наполнения просвета сосуда и «ампутация» сосуда, возникающая вследствие невозможности его контрастирования в условиях закупорки тромбоземболом. Частота эпизодов венозного

тромбоэмболизма в течение 6 мес. составляет 1% у пациентов с отрицательным результатом ангиографии. Риск развития смертельных и несмертельных осложнений при ангиографии составляет соответственно 0,2–1,9% (2–5 случаев смерти на 1000 проведенных ангиографий) [Oudkerk et al., 1993]. Таким образом, несмотря на то что ангиография является наиболее достоверным методом диагностики ТЭЛА, применяют ее в клинической практике редко вследствие риска осложнений, отсутствия широкой доступности, высокой цены исследования. Таким образом, наиболее часто диагноз ТЭЛА является предположительным и основывается в большей степени на клинических данных и результатах менее инвазивных методов исследования.

С целью минимизации лучевой нагрузки на плод при проведении пульмонографии желателен брахиальный путь введения контрастного вещества и обязательная защита области живота свинцовым фартуком.

**Компьютерная и магнитно-резонансная томография.** В последнее время для диагностики ТЭЛА все шире используется спиральная компьютерная томография (СКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Эти методы обладают высокой специфичностью и средней чувствительностью при диагностике ТЭЛА. СКТ позволяет напрямую визуализировать тромбы в легочных артериях и исключить сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Преимуществом СКТ является возможность постановки альтернативного диагноза. Так, у 25% пациентов с симптомами ТЭЛА СКТ позволяет диагностировать другие заболевания [van Strijen et al., 2005]. Однако чувствительность СКТ применительно к диагностике ТЭЛА невелика. В проспективном исследовании Van Strijen и соавт. (2005) у пациентов с симптомами ТЭЛА, которым нельзя было поставить окончательный диагноз по данным перфузионной сцинтиграфии, чувствительность СКТ по сравнению с ангиографией составила 86% при локализации тромбов в основных, долевыми и сегментарными легочными артериями и только около 30% при поражении субсегментарных артерий. Такая низкая чувствительность СКТ для диагностики ТЭЛА мелких ветвей связана с тем, что СКТ позволяет определить наличие тромбоэмболии, если тромб расположен не дистальнее  $\frac{2}{3}$  русла легочной артерии [Perrier et al., 2001]. В связи с тем что у 20% пациентов ТЭЛА локализуется в сегментарных артериях, к диагностике ТЭЛА мелких ветвей нужно подходить крайне внимательно. Тем более что при поражении

субсегментарных артерий, так же как и при ТЭЛА крупных ветвей, сохраняется высокий риск рецидива. Суммарно чувствительность СКТ составляет 69%, а специфичность — 86% [Kearon et al., 2003]. Поэтому СКТ неприменима в качестве единственного метода диагностики ТЭЛА. До сих пор V/Q-сцинтиграфия остается ведущим методом диагностики у беременных при подозрении на ТЭЛА. СКТ может успешно использоваться в сочетании с V/Q-сцинтиграфией. При этом важно, что лучевая нагрузка на плод при СКТ даже меньше [Winer-Muram et al., 2002].

**Алгоритм диагностики ТЭЛА.** Чаще всего диагноз ТЭЛА может быть установлен на основании комплексного клинического, рентгенологического, радионуклидного и лабораторного обследования больных. Разработан целый ряд различных алгоритмов для диагностики ТЭЛА, однако единый диагностический подход до сих пор не разработан. Выбор подхода к диагностике ТЭЛА зависит прежде всего от состояния гемодинамики пациента и наличия сопутствующих заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы. Всем пациентам без исключения показано проведение обзорной рентгенографии грудной клетки и ЭКГ. Несмотря на низкую специфичность и чувствительность этих методов, они тем не менее позволяют предположить альтернативный диагноз или могут свидетельствовать в пользу ТЭЛА.

При нестабильной гемодинамике рекомендуется срочно провести ЭхоКГ. Это, с одной стороны, позволяет поставить альтернативный диагноз у пациента с острой правожелудочковой недостаточностью, а с другой — однозначно подтвердить наличие ТЭЛА при обнаружении тромба в сердце или в легочной артерии. При подозрении на наличие внутрисердечного тромба или тромба в легочной артерии рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ. Вероятность диагноза ТЭЛА повышается при обнаружении дисфункции правых отделов сердца при отсутствии патологических изменений в левой половине сердца. При невозможности окончательно подтвердить наличие ТЭЛА по данным ЭхоКГ показано проведение СКТ или ангиографии [Riedel, 2004]. При необходимости проведения ангиографии для снижения лучевой нагрузки целесообразно вводить контраст через локтевую вену.

На сегодняшний день единого алгоритма для диагностики ТЭЛА у беременных не существует. Диагностику можно начать с КУС (рис. 10.6). При положительном результате необходимость в дальнейших исследованиях отсутствует, диагноз ТЭЛА считается

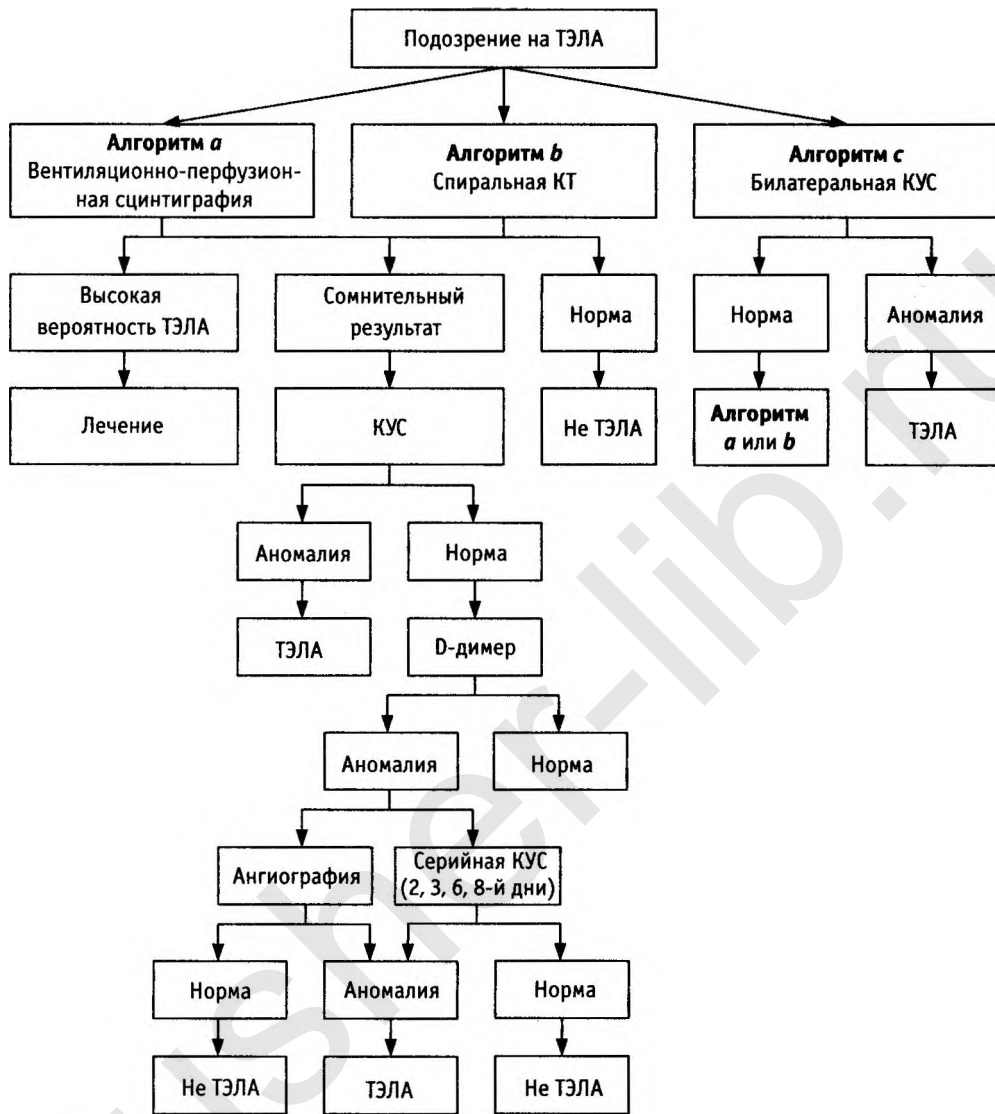


Рис. 10.6. Алгоритм диагностики ТЭЛА при беременности [Bates et al., 2002]

подтвержденным и начинается лечение. При отрицательных результатах возможно проведение СКТ или V/Q-сцинтиграфии. При отрицательных результатах ТЭЛА исключается, при положительных — начинают лечение. При невозможности окончательного ответа о наличии ТЭЛА по данным СКТ и V/Q-сцинтиграфии в зависимости от вероятности наличия заболевания по клиническим данным требуется проведение ангиографии (при высокой вероятности) или серийной КУС (при низкой вероятности). У небеременных при подозрении на ТЭЛА первым тестом может служить определение уровня D-димера. Уровень D-димера значительно повышается при ТЭЛА, причем его повышение пропорционально степени поражения ветвей

легочных артерий. Однако значение этого исследования при беременности пока не определено и оно может использоваться лишь как вспомогательное. По данным W. Chan и соавт. (2002), при получении отрицательных результатов V/Q-сцинтиграфии и КУС можно исключить диагноз ТЭЛА у беременных и не назначать антикоагулянтную терапию. Однако у 25% беременных по результатам V/Q-сцинтиграфии исключить ТЭЛА оказывается невозможным. В таких случаях необходимо проводить дальнейшие исследования (КУС, СКТ, ангиографию).

Требуются дальнейшие проспективные исследования на большем количестве пациенток, в частности для изучения возможностей КУС и V/Q-сцинтиграфии



для диагностики ТЭЛА у беременных, СКТ в качестве первого диагностического метода и безопасности отмены антикоагулянтов при отрицательных результатах СКТ при подозрении на ТЭЛА по клиническим данным.

Наибольшие противоречия связаны с клинической значимостью, методами диагностики и лечения субсегментарной ТЭЛА. Субсегментарная ТЭЛА часто протекает при отсутствии клинических симптомов и признаков ТГВ. По данным исследования PIOPED, субсегментарная ТЭЛА была выявлена в 6% случаев при анализе ангиограмм у 383 пациентов с ТЭЛА. Чувствительность СКТ по сравнению с ангиографией для диагностики субсегментарных тромбозов невелика и составляет 25% [Le Gal et al., 2006]. Риск ВТЭ в течение 3 мес. при отсутствии лечения при отрицательных данных СКТ и КУС составляет 1–2% и при низкой клинической вероятности, при этом при проведении КУС и СКТ ложноотрицательные результаты выявляются в 20% случаев [Perrier et al., 2001]. При отрицательном результате D-димера (ELISA) при отсутствии антикоагулянтной терапии риск ВТЭ в ближайшие 2 мес. также составляет 1%, однако тест на D-димер оказался ложноположительным в 25% случаев у пациентов с субсегментарной ТЭЛА по данным ангиографии [Sijens et al., 2000]. Таким образом, при получении отрицательного результата теста на D-димер у большинства пациентов не проводятся дальнейшие исследования и антикоагулянтная терапия не назначается; при этом субсегментарная ТЭЛА остается не до конца диагностированной. Большой чувствительностью в диагностике субсегментарной ТЭЛА обладает мультиспиральная компьютерная томография, которая позволяет визуализировать до 90% субсегментарных ветвей легочной артерии. Существует предположение, что субсегментарная ТЭЛА является очень распространенным явлением и может наблюдаться и у практически здоровых людей, а легочная микроциркуляция призвана предотвратить попадание микроэмболов в системный кровоток. С другой стороны, возникновение субсегментарной ТЭЛА возможно при снижении кардиореспираторных резервов при различных заболеваниях, однако значение этого факта до сих пор не выявлено, как и исходов данного процесса (в частности, частоты развития хронической легочной гипертензии). Необходимы дальнейшие исследования для определения необходимости назначения антикоагулянтной терапии при субсегментарной ТЭЛА.

Особенно важное значение субсегментарная эмболия может иметь во время беременности в усло-

виях естественной активации коагуляции. Возможно, в условиях наследственной тромбофилии и АФС субсегментарная ТЭЛА является гораздо более распространенным явлением, чем ранее предполагалось [Khamashta, 2006].

## Литература

- Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005. — 208 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.
- Agnelli G., Prandoni P., Santamaria M.G. et al. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome // *Arthritis Rheum.* — 2004. — V. 50 (1). — P. 183–186.
- Albrechtsson U., Olsson C.G. Thrombotic side-effects of lower-limb phlebography // *Lancet.* — 1976. — V. 1 (7962). — P. 723–724.
- Anderson F.A. Jr., Wheeler H.B., Goldberg R.J. et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study // *Arch. Intern. Med.* — 1991. — V. 151 (5). — P. 933–938.
- Andrejevic S., Bonaci-Nikolic B., Bukilica M. et al. Intracardiac thrombosis and fever possibly triggered by ovulation induction in a patient with antiphospholipid antibodies // *Scand. J. Rheumatol.* — 2002. — V. 31 (4). — P. 249–251.
- Bates S.M., Ginsberg J.S. How we manage venous thromboembolism during pregnancy // *Blood.* — 2002. — V. 100 (10). — P. 3470–3478.
- Beigi R.H., Wiensfeld H.C. Enoxaparin for postpartum ovarian vein thrombosis. A case report // *J. Reprod. Med.* — 2004. — V. 49 (1). — P. 55–57.
- Bergus G.R., Barloon T.S., Kahn D. An approach to diagnostic imaging of suspected pulmonary embolism // *Amer. Fam. Physician.* — 1996. — V. 53 (4). — P. 1259–1266.
- Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. — UK: Cambridge University press, 2006. — 604 p.
- Burihan E., de Figueiredo L.F., Junior F.J. et al. Upper-extremity deep venous thrombosis: analysis of 52 cases // *Cardiovasc. Surg.* — 1993. — V. 1 (1). — P. 19–22.
- Chan W.S., Ginsberg J.S. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy // *Thromb. Res.* — 2002. — V. 107 (3–4). — P. 85–91.

- Cluroe A.D., Synek B.J. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with cerebral infarction // *Pathology*. — 1995. — V. 27 (4). — P. 344–346.
- de Swiet M. Maternal mortality: confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — V. 182 (4). — P. 760–766.
- Deschiens M.A., Conard J., Horellou M.H. et al. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis // *Stroke*. — 1996. — V. 27 (10). — P. 1724–1730.
- Dizon-Townson D.S., Nelson L.M., Jang H. et al. The incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — V. 176 (4). — P. 883–886.
- d'Audiffret A., Pillai L., Dryjski M. Paradoxical emboli: the relationship between patent foramen ovale, deep vein thrombosis and ischaemic stroke // *Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 1999. — V. 17 (6). — P. 468–471.
- Eichinger S., Minar E., Hirschl M. et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene // *J. Thromb. Haemost.* — 1999. — V. 81 (1). — P. 14–17.
- Estelles A., Gilabert J., Espana F. et al. Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and in severe preeclampsia // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. — V. 165 (1). — P. 138–142.
- Gei A.F., Vadhera R.B., Hankins G.D. Embolism during pregnancy: thrombus, air, and amniotic fluid // *Anesthesiol. Clin. N. Amer.* — 2003. — V. 21 (1). — P. 165–182.
- Ginsberg J.S., Brill-Edwards P., Burrows R.F. et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation // *J. Thromb. Haemost.* — 1992. — V. 67 (5). — P. 519–520.
- Ginsberg J.S., Hirsh J., Rainbow A.J., Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease // *J. Thromb. Haemost.* — 1989. — V. 61 (2). — P. 189–196.
- Goldhaber S.Z. Echocardiography in the management of pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — V. 136 (9). — P. 691–700.
- Greer I.A. The Special Case of Venous Thromboembolism in Pregnancy // *Haemostasis*. — 1998. — V. 28 (Suppl. S3). — P. 22–34.
- Greer I.A. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues // *Lancet*. — 1999. — V. 353 (9160). — P. 1258–1265.
- Grendys E.C. Jr., Fiorica J.V. Advances in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 1999. — V. 11 (1). — P. 71–79.
- Grifoni S., Olivetto I., Cecchini P. et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction // *Circulation*. — 2000. — V. 101 (24). — P. 2817–2822.
- Hallak M., Senderowicz J., Cassel A. et al. Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — V. 176 (4). — P. 889–893.
- Heijboer H., Buller H.R., Lensing A.W. et al. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — V. 329 (19). — P. 1365–1369.
- Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D. et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — V. 160 (6). — P. 761–768.
- Hull R.D., Hirsh J., Carter C.J. et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism // *Chest*. — 1985. — V. 88 (6). — P. 819–828.
- Janssen H.L., Meinardi J.R., Vleggaar F.P. et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd—Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study // *Blood*. — 2000. — V. 96 (7). — P. 2364–2368.
- Jick H., Slone D., Westerholm B. et al. Venous thromboembolic disease and AB0 blood type. A cooperative study // *Lancet*. — 1969. — V. 1 (7594). — P. 539–542.
- Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism // *CMAJ*. — 2003. — V. 168 (2). — P. 183–194.
- Kearon C., Ginsberg J.S., Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — V. 129 (12). — P. 1044–1049.
- Khamashta M.A. Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. Second edition. — London: Springer, 2006. — 598 p.
- Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — V. 332 (15). — P. 993–997.
- Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis // *Elsivier Science*. — 2002. — P. 617.
- Klem J.A., Schaffer J.V., Crane P.D. et al. Detection of deep venous thrombosis by DMP 444, a platelet IIb/IIIa

antagonist: a preliminary report // *J. Nucl. Cardiol.* — 2000. — V. 7 (4). — P. 359–364.

*Kodama H., Fukuda J., Karube H. et al.* Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. and Steril.* — 1996. — V. 66 (3). — P. 417–424.

*Kyrle P.A., Minar E., Hirschl M. et al.* High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 343 (7). — P. 457–462.

*Le Gal G., Prins A.M., Righini M. et al.* Diagnostic value of a negative single complete compression ultrasound of the lower limbs to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis in pregnant or postpartum women: A retrospective hospital-based study // *Thromb. Res.* — 2006. — V. 118 (6). — P. 691.

*Le Gal G., Righini M., Parent F. et al.* Diagnosis and treatment of subsegmental pulmonary embolism // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — V. 4 (4). — P. 724–731.

*Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al.* Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — V. 144 (3). — P. 165–171.

*Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al.* Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism // *Arch. intern. Med.* — 2006. — V. 166 (2). — P. 176–180.

*Lindhagen A., Bergqvist A., Bergqvist D., Hallbook T.* Late venous function in the leg after deep venous thrombosis occurring in relation to pregnancy // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1986. — V. 93 (4). — P. 348–352.

*Ludwig M., Felberbaum R.E., Diedrich K.* Deep vein thrombosis during administration of HMG for ovarian stimulation // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2000. — V. 263 (3). — P. 139–141.

*McCull M.D., Ramsay J.E., Tait R.C. et al.* Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* — 1997. — V. 78 (4). — P. 1183–1188.

*Meignan M., Rosso J., Gauthier H. et al.* Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — V. 160 (2). — P. 159–164.

*Nijkeuter M., Ginsberg J.S., Huisman M.V.* Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — V. 4 (3). — P. 496–500.

*Ou Y.C., Kao Y.L., Lai S.L. et al.* Thromboembolism after ovarian stimulation: successful management of a woman with superior sagittal sinus thrombosis after

IVF and embryo transfer: case report // *Hum. Reprod.* — 2003. — V. 18 (11). — P. 2375–2381.

*Oudkerk M., van Beek E.J., van Putten W.L., Buller H.R.* Cost-effectiveness analysis of various strategies in the diagnostic management of pulmonary embolism // *Arch. Intern. Med.* — 1993. — V. 153 (8). — P. 947–954.

*Perrier A.* Pulmonary embolism: from clinical presentation to clinical probability assessment // *Semin. Vasc. Med.* — 2001. — V. 1 (2). — P. 147–154.

*Perrier A., Howarth N., Didier D. et al.* Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — V. 135 (2). — P. 88–97.

*Prandoni P., Bilora F., Marchiori A. et al.* An association between atherosclerosis and venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348 (15). — P. 1435–1441.

*Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A. et al.* The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — V. 125 (1). — P. 1–7.

*Rao A.K., Chitkara U., Milki A.A.* Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report // *Hum. Reprod.* — 2005. — V. 20 (12). — P. 3307–3312.

*Riedel M.* Acute pulmonary embolism I: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis // *Heart.* — 2001. — V. 85 (2). — P. 229–240.

*Riedel M.* Diagnosing pulmonary embolism // *Postgrad. Med. J.* — 2004. — V. 80 (944). — P. 309–319.

*Salomon O., Apter S., Shaham D. et al.* Risk factors associated with postpartum ovarian vein thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* — 1999. — V. 82 (3). — P. 1015–1019.

*Sijens P.E., van Ingen H.E., van Beek E.J. et al.* Rapid ELISA assay for plasma D-dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism. A comparison with pulmonary angiography // *J. Thromb. Haemost.* — 2000. — V. 84 (2). — P. 156–159.

*Spritzer C.E., Evans A.C., Kay H.H.* Magnetic resonance imaging of deep venous thrombosis in pregnant women with lower extremity edema // *Obstet. Gynecol.* — 1995. — V. 85 (4). — P. 603–607.

*Stein P.D., Henry J.W., Gottschalk A.* The addition of clinical assessment to stratification according to prior cardiopulmonary disease further optimizes the interpretation of ventilation/perfusion lung scans in pulmonary embolism // *Chest.* — 1993. — V. 104 (5). — P. 1472–1476.

*Turkstra F., Kuijter P.M., van Beek E.J. et al.* Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — V. 126 (10). — P. 775–781.

*Turpie A.G., Chin B.S., Lip G.Y.* ABC of antithrombotic therapy: Venous thromboembolism: treatment strategies // *BMJ*. — 2002. — V. 325 (7370). — P. 948–950.

*Twickler D.M., Setiawan A.T., Evans R.S. et al.* Imaging of puerperal septic thrombophlebitis: prospective comparison of MR imaging, CT, and sonography // *Amer. J. Roentgenol.* — 1997. — V. 169 (4). — P. 1039–1043.

*Valla D.C.* Hepatic vein thrombosis (Budd—Chiari syndrome) // *Semin. Liver Dis.* — 2002. — V. 22 (1). — P. 5–14.

*van den Belt A.G., Sanson B.J., Simioni P. et al.* Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia // *Arch. intern. Med.* — 1997. — V. 157 (19). — P. 2227–2232.

*van Strijen M.J., de Monye W., Kieft G.J. et al.* Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of con-

secutive patients with abnormal perfusion scintigraphy // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3 (1). — P. 17–25.

*Verstraete M., Fuster V., Topol E.J.* Cardiovascular thrombosis: thrombocardiology and thromboneurology. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. — 971 p.

*Wells P.S., Anderson D.R., Bormanis J. et al.* Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management // *Lancet*. — 1997. — V. 350 (9094). — P. 1795–1798.

*Winer-Muram H.T., Boone J.M., Brown H.L. et al.* Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT // *Radiology*. — 2002. — V. 224 (2). — P. 487–492.

*Yoshii F., Ooki N., Shinohara Y. et al.* Multiple cerebral infarctions associated with ovarian hyperstimulation syndrome // *Neurology*. — 1999. — V. 53 (1). — P. 225–227.

### 11.1. История открытия антагонистов витамина К

История открытия оральных антикоагулянтов, пожалуй, больше подходит для сюжета романа. А началось все с того, что в 1920-х годах в прериях США и Канады развилась «загадочная» болезнь: рогатый скот умирал от неконтролируемых внутренних и наружных кровотечений. В 1921 г. у фермера из Дакоты заболели 80 коров, из них 65 умерли. У 25 быков при кастрации развились массивные кровотечения, 12 из них умерли. Такая же картина наблюдалась и в других фермерских хозяйствах США и Канады. Ученые-ветеринары Frank Schofield из Онтарио и Lee Roderick из Северной Дакоты, приступив к изучению данного феномена, обнаружили, что причина не связана с дефицитом питания или патологией организма. F. Schofield в то же время отметил, что кровотечения начинаются, когда скот питается перегнившим сеном. Во втором десятилетии XX в. равнины Канады, как впрочем и раньше, были засажены сладким клевером, так как это растение хорошо росло на бедных почвах и могло заменить кукурузу в силосном корме. Было непонятно, почему традиционная пища вдруг стала ядом. Для объяснения этого феномена необходимо было учесть ряд обстоятельств. Во-первых, болезнь носила спорадический характер. Во-вторых, возникала лишь в сезон влажного лета и осени. В-третьих, хранение сена в те времена было примитивным, и в влажный сезон оно начинало портиться. В-четвертых, если обычно испорченное сено не шло на корм животным, то в 20-е годы (годы засухи) и во времена Великой амери-

канской депрессии фермеры не могли себе позволить покупку дополнительного фуража и вынуждены были использовать влажное сено из сладкого клевера. Болезнь проявлялась в двух формах. В тяжелых случаях животное истекало кровью и погибало в течение 1–2 дней. Часто это провоцировалось хирургическим вмешательством (кастрация у быков) либо родами у скота. Подострое течение болезни продолжалось от недели до месяца: кровотечения преимущественно были подкожными или внутримышечными.

Несмотря на то что кровотечения у скота начались в 1920 г., первое сообщение об этом появилось лишь в 1924 г. F. Schofield, ветеринар-патолог из Онтарио, изучал болезнь в течение 4 лет. Он обнаружил, что при заболевании удлиняется время свертывания крови: чем сильнее кровотечение, тем длиннее время свертывания. Schofield пытался индуцировать кровотечение у кроликов, кормя их перегнившим сеном сладкого клевера, но когда он добавлял в пищу *Aspergillus* — основную причину гниения — антикоагулянтный эффект не наблюдался. Тогда исследователь решил, что гниение вызывает образование особого токсина в сладком клевере. Интересным оказалось и то, что удлинение времени свертывания обнаруживалось (при медленном развитии болезни) еще за 2 нед. до появления первых признаков кровотечения.

Исходя из собственных наблюдений и исследований, Schofield пришел к выводу, что болезнь можно предотвратить лишь отказавшись от использования перегнившего сена из сладкого клевера. Для лечения же он предложил переливание крови или использова-

ние плазмы, поскольку нормальная плазма корригировала время свертывания *in vitro*. Schofield первым предположил, что у заболевшего скота не хватает протромбина в крови.

Однако, несмотря на исследования Schofield и его рекомендации, активного внедрения результатов его исследований в практику не произошло, и болезнь продолжалась. По-видимому, это было связано с тем, что загадочный «токсичный агент» из сладкого клевера не был идентифицирован.

Между тем в 1929–1931 гг. ветеринар из Северной Дакоты Lee Roderick описал заболевание в своем штате. Он подтвердил мнение Schofield, что причиной заболевания и удлинения времени свертывания является испорченный сладкий клевер. Так как кровь заболевшего скота содержала нормальное количество фибриногена, кальция и тромбоцитов, он также пришел к выводу, что причиной кровотечений был дефицит протромбина. Он подтвердил это, изолировав протромбин из плазмы коров с помощью техники Howell. Roderick обнаружил, что протромбин здоровой коровы при добавлении к крови с удлиненным временем свертывания нормализует его; при добавлении же протромбина от больной коровы — время свертывания не укорачивается.

Помимо времени свертывания цельной крови, Roderick измерял время свертывания оксалатной плазмы тремя путями: просто заменял оксалат кальцием; повторял этот же тест с добавлением тканевой жидкости; повторял тест после добавления кефалина. Все тесты производились при температуре 37 °С. Интересно, что время рекальцификации плазмы он назвал «протромбиновым временем». Лишь 22 года спустя группой исследователей из Северной Каролины под руководством Brinkhous кефалиновое время свертывания было названо «частичным тромбопластиновым временем». Время же свертывания с тканевой жидкостью через 4 года было описано Арманом Квиком как «протромбиновое время».

Таким образом, и Schofield, и Roderick обнаружили, что болезнь является обратимой в случае отмены испорченного сена, а также в случае переливания свежей или дефибринированной крови здоровых животных. И хотя патогенез и физиология были выяснены, биохимическая природа агента все еще была неизвестна.

Лишь история фермера из штата Висконсин стала толчком к дальнейшим исследованиям, посвященным изучению химической структуры злосчастного токсина сладкого клевера и открытию дикумарина (дикумарола).

В декабре 1932 г. у Эда Карлсона, фермера из Висконсина, умерли две молодые телки, а в январе — корова от кровотечений. Когда же субботним утром в феврале 1933 г. у его лучшего призового быка развилось тяжелое носовое кровотечение, терпению фермера пришел конец. Карлсон не доверял местным ветеринарам, так как и его отец, и его дед испокон веков кормили скот сладким клевером, не зная проблем. Ему посоветовали обратиться в местную экспериментальную сельскохозяйственную станцию. В отчаянии, несмотря на снежную бурю и –18 °С за окном, Карлсон отправился через 190 миль в Мэдисон, Висконсин, в Коллегию ветеринаров за помощью. В багажнике была мертвая корова, канистра несвернувшейся крови и примерно 100 фунтов испорченного сена — единственного корма, который он мог себе позволить.

И тут, поистине, вмешалась судьба, так как благодаря субботе единственной открытой на ветеринарной станции оказалась лаборатория Карла Линка. Выслушав Карлсона, Линк посоветовал ему сделать то же, что в свое время провозгласили Schofield и Roderick: «Заготавливайте хорошее сено и переливайте кровь!»

Здесь следует добавить еще одно имя: старший студент Линка, швабский аспирант, приехавший в США в 1926 г. с дипломом сельскохозяйственной химии, E.W. Schoeffel. Он начал учиться у Линка в 1929 г. После того как расстроенный фермер уехал, он воскликнул: «Боже, фермер проехал почти 200 миль в снежную бурю и возвращается домой с обещаниями и надеждами, которые могут сбыться лишь через 5–15 лет, а может и нет. «Заготавливайте хорошее сено или переливайте кровь!» Как можно это сделать, если у вас нет денег?!» До позднего вечера в тот день Schoeffel экспериментировал с кровью и подтвердил то, что обнаружил ранее Roderick. Молодой исследователь настаивал на том, что экономическая депрессия не позволит большинству фермеров заменить сладкий клевер на другой корм и призывал своего учителя, Карла Линка, заняться изучением «болезни сладкого клевера». Следует отметить, что Линку еще в 1932 г. предлагали работу в Университете Миннесоты над той же проблемой, но тогда он решил остаться в Висконсине изучать химию «здорового» сладкого клевера.

В понедельник Линк собрал свою кафедру и заявил, что они начинают изучать болезнь рогатого скота. Только 6 лет спустя, 28 июня 1939 г. его группе (Brink, Campbell, Huenbner, Roberts, Schoeffel, Smith и Stahmann) удалось кристаллизовать антикоагулянтный материал токсина сладкого клевера, который

оказался дикумаролом. Долгий путь к выделению антикоагулянтной субстанции оказался тернистым: тестирование чувствительности различных экстрактов сладкого клевера на токсичность требовало использования различных животных. Поскольку исследователи шли по стопам Schofield и Roderick и использовали в своих экспериментах кроликов, то это объяснялось тем, что существует 2 вида кроликов — один чувствительный к антикоагулянту сладкого клевера, а другой — нет. Помимо прочего была начата генетическая программа для разделения этих двух групп.

Кроме того, для анализа антикоагулянтного эффекта требовался чувствительный тест. Очень скоро выяснилось, что применяемое протромбиновое время Квика недостаточно чувствительно: оно удлинялось, если коагуляция нарушалась по крайней мере на 50%. Значительное время было потрачено на модификацию теста, чтобы он стал чувствительным к малейшим нарушениям коагуляции.

Наконец, достаточно сложной была экстракция антикоагулянта. Он не высвобождался из влажного сена, когда экстракция производилась с помощью воды или других растворителей.

Идентификация антикоагулянта удалась Huebner и Линк, которые показали, что в процессе «порчи» сладкого клевера под воздействием бактерий во влажной среде натуральный кумарин окисляется до 4-гидроксикумарина. При этом две молекулы связывались метильной группой и образовывали бис-кумарин. Это случилось 1 апреля 1940 г. Оказалось, что эта же химическая структура была открыта еще в 1903 г. Richard Anschutz, но в его докладе об открытии точка плавления в 29 °С была достаточно низка и ее не распознал Линк. Открытое химическое вещество Anschutz назвал « $\alpha$ -метилбисбензотетронзаур».

Линк и соавт. обнаружили, что каждое кумариновое кольцо содержит избыточный гидроксильный радикал. Вещество вызывало кровотечения не только у рогатого скота и кроликов, но также у крыс, свиней, мышей, собак, кошек, цыплят, но не вызывало кровотечения у лошадей. Характерно было, что антикоагулянт не имел эффекта просто при добавлении его к образцу крови.

С открытием дикумарола было предположено, что данную субстанцию можно использовать в качестве антикоагулянта для предотвращения тромбообразования у человека. Таким образом, канистре крови, оставленной отчаявшимся фермером на полу в лаборатории Линка, суждено было изменить ход истории, а Линк в начале своих исследований даже не мог предполагать, какие последствия это будет иметь.

В апреле 1941 г. Линк и Huebner представили детали химии и биологии дикумарола. Работа была выполнена группой ученых в клинике Mayo. Это были Hugh Butt (возглавлял первые исследования по биологии витамина К), Edgar Allen (с кафедры заболеваний периферических сосудов, изучал тромботическую болезнь) и Jesse Bollman (биохимик, выполнявший работы по свертыванию крови). Группа Mayo попросила у Линка образец дикумарола для изучения его антикоагулянтных свойств у пациентов. После немедленного согласия Линка, она приступила к исследованию дикумарола в клинической практике. Однако, прежде чем приступить к исследованиям антикоагулянта, в клинике необходимо было найти антидот для коррекции дозы. В начале 40-х годов XX в. было показано, что водорастворимый витамин К можно использовать для восстановления уровня протромбина.

Первые результаты клинического применения дикумарола были столь впечатляющим, что уже через 3 мес. был опубликован отчет об эффективном снижении числа послеоперационных тромбозов. Вскоре дикумарол стал применяться во всем мире для профилактики и лечения тромботических состояний. Многие научные издания пестрили сообщениями, что, возможно, у гепарина появился достойный соперник.

Позже группа Линка синтезировала около 150 аналогов дикумарола. Хотя одним из основных недостатков дикумарола была длительная экскреция из организма, Линк синтезировал такое количество аналогов не столько с целью улучшения препарата, в частности фармакокинетики, для более успешного применения в клинической практике, сколько с целью получить более водорастворимый, а следовательно, и эффективный препарат, который можно было бы распылять на пищу, употребляемую крысами и другими вредными грызунами, что приводило бы к их гибели от кровотечений. Не следует забывать, что Линк прежде всего был сотрудником Коллегии ветеринаров! Однако и здесь он принес пользу медицине. Аналог под номером 42 оказался наиболее подходящим. Он был получен в 1948 г. и назван варфарином, в признательность за финансовую помощь в исследованиях Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF). Варфарин был в 10 раз эффективнее кумарола и хорошо растворим в воде. Последующее изучение аналога 42 было задержано из-за уменьшения штата лаборатории Линка во время II мировой войны и из-за болезни самого Линка (он страдал туберкулезом). Однако заслугу Линка и его научной группы перед медициной



трудно переоценить. Впоследствии варфарин стал не только эффективным средством в борьбе с грызунами, но и основным оральным антикоагулянтом, применяемым во всем мире.

Дальнейшие исследования фармакодинамики и фармакокинетики варфарина были продолжены в клинике Мауо. В 1947 г. мнение о том, что основное действие дикумарола — подавление протромбина в плазме — было подвергнуто сомнению. В эксперименте на собаках было обнаружено, что дикумарол в первую очередь угнетает фермент, превращающий протромбин в тромбин.

В то же время Paul Owten обнаружил у своего пациента в Осло дефицит фермента, превращающего протромбин в тромбин. Промотор Owten, позже названный фактором V, был термолabileм и отсутствовал в плазме.

Промотор, описанный в клинике Мауо, был другим: он был термостабильным и присутствовал в плазме. Позже он был назван фактором VII. Именно присутствие стабильного фактора VII объясняло успех лечения кровотечений у скота переливанием плазмы или дефибринированной крови.

Впоследствии было обнаружено, что не только протромбин и факторы VII, IX, X, а также протеины C и S подвергаются угнетению под действием оральных антикоагулянтов. А поскольку все они являются витамин K-зависимыми, это позволило предположить, что дикумарол и варфарин являются антагонистами витамина K.

Ранее делались попытки лечения болезни сладкого клевера витамином K, но в итоге они потерпели неудачу. Это удивляло Линка, так как он знал о том, что кровотечение быков лечили витамином K, приготовленным из сена люцерны. Неудачи эти связывали с менадионом, который отсутствовал в боковых цепях витаминов K<sub>1</sub> и K<sub>2</sub>, а также небольшими дозами. В 1942 и 1943 гг. Townsend and Mills, Lehmann, Shapiro и соавт. обнаружили, что витамин K был эффективен в отношении оральных антикоагулянтов, если назначался в дозах, достаточных для того, чтобы преодолеть антивитаминный эффект.

Ряд синтетических антикоагулянтов (кумаринов и инданедионов) впоследствии применяли в практике под различными названиями: тромексан, диндеван, маркумар, синтром и варфарин. Одним из первых пациентов, получавших успешную терапию составом Линка № 42, в 1953 г. был американский президент Дуайт Эйзенхауэр после коронарного тромбоза. А то, что хорошо для героя II мировой войны и Президе-

дента США, должно быть хорошо для всех, несмотря на то что это — «крысиный яд». Варфарин теперь является самым широко используемым и во многих странах единственным оральным антикоагулянтом, поскольку последние исследования подтвердили его преимущества перед другими производными дикумарола, что детальнее будет изложено в следующих главах.

Таким образом, растительный антикоагулянт сладкого клевера, явившийся причиной тяжелой геморрагической болезни скота в 20—30-е годы XX в., был открыт в той части страны, где и разразилась болезнь. А сам токсин, дикумарол, и его улучшенный аналог, варфарин, значительно повлияли на лечение болезней человека, контроль над грызунами и, что немаловажно, на открытие компонентов механизма свертывания крови.

## 11.2. Структура и механизм действия антагонистов витамина K

Успехи в понимании метаболизма и функции витамина K в синтезе протромбина позволили установить его роль как кофактора в посттрансляционном синтезе  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты (Gla) в структуре BKЗ факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX, X, протеины C и S). Варфарин ингибирует синтез Gla-остатков в BKЗ белках, противодействуя нормальному обмену витамина, необходимого для образования активного кофактора карбоксилирования.

История открытия витамина K датируется началом 1930-х годов, когда Henrik Dam обнаружил антигеморрагический жирорастворимый фактор в пище цыплят. Фактор был назван витамином K по первой букве слова «Koagulation» на немецком языке, учитывая связь между свертыванием крови и открытым новым фактором. Пятью годами позже витамин K был выделен из люцерны и гниющего рыбного корма, структура же была подтверждена химическим синтезом.

Примерно в то же самое время, когда H. Dam наблюдал геморрагическую болезнь у цыплят, получавших корм с низким содержанием жиров, что в дальнейшем повлекло за собой открытие витамина K, новая загадочная геморрагическая болезнь наблюдалась у рогатого скота, питавшегося испорченным сладким клевером на лугах США и Канады. Замена перегнившего или влажного сена из сладкого клевера на другой корм или переливание крови от здорового скота купировало кровотечение, что свидетельствовало об обратимом характере нарушений. Геморрагический

агент позже был выделен и идентифицирован в лаборатории Карла Линка как 3,3'-метилен-бис(4-гидроксикумарин), который позже получил название дикумарол. После открытия дикумарола было синтезировано несколько сотен его производных. Однако наиболее удачным и часто применяемым в мире оральным антикоагулянтом по сей день является варфарин (рис. 11.1).

Впервые в качестве антикоагулянтного препарата в клинической практике варфарин был применен в 1941 г. Предпосылками же к применению варфарина у человека с лечебной целью послужили наблюдения случаев отравления варфарином людей — случайно или с целью самоубийства. При этом обнаружилось, что единственным патологическим эффектом варфарина при отравлении было снижение функциональной активности свертывающих факторов крови. Никаких других существенных эффектов не обнаруживалось. Исследованиям механизма действия витамина К в значительной мере помогло то, что с помощью варфарина можно было достичь гипопротромбинемии.

Структура естественных витаминов К, встречающихся в природе, представлена на рис. 11.2. Витамин К<sub>1</sub> (филлохинон) был обнаружен в пищевых продуктах и растительных маслах. Растительный витамин является по своей структуре нафтохиноном с насыщенной боковой полиизопrenoидной цепью в положении 3.

Витамин К<sub>2</sub> (менахинон) был обнаружен в бактериях и имеет ненасыщенную боковую цепь переменной длины в положении 3.

Для объяснения биологического действия витамина К было предложено несколько теорий, пока не выяснилось, что витамин К участвует в пострибосомальном синтезе  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты ВКЗ протеинов. Такой вывод позволили сделать по меньшей мере два важных наблюдения. Во-первых, Shah и Suttle продемонстрировали, что неактивные предшественники протромбина в печени крыс при дополнительном введении витамина К преобразовывались

в активный протромбин у крыс, получавших циклогексими́д с целью подавления синтеза белков в печени. Во-вторых, были обнаружены неактивные формы протромбина в плазме людей и животных, получавших 4-гидроксикумарин-содержащие антикоагулянты. Благодаря длительному поиску различий между активными и неактивными плазменными формами протромбина было обнаружено, что ВКЗ модификация происходит в области N-концевого P1-фрагмента протромбина. Stenflo идентифицировал эту модификацию как  $\gamma$ -карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты. Независимо от Stenflo Nelsestuen обнаружил данную модификацию в области дипептида (Gla-Ser) бычьего протромбина.

Позже Magnusson обнаружил, что первые N-концевые Glu-остатки протромбина  $\gamma$ -карбоксилированы. Новая аминокислота, образующаяся под действием витамина К, была названа  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислотой и обозначена аббревиатурой Gla. Последовательно обнажаясь, Gla-остатки связываются с кальцием, и тем самым опосредуют одну из важнейших функций ионов кальция и системы гемостаза в целом — связывание ВКЗ факторов свертывания с отрицательно заряженными фосфолипидными поверхностями, представляемыми тромбоцитами крови и эндотелиальными клетками в области повреждения эндотелия. При назначении варфарина формирование Gla-остатков в ВКЗ факторах свертывания значительно ингибируется, что ведет к биосинтезу факторов свертывания крови со сниженной способностью к образованию связей с ионами кальция. В свою очередь, дефект связывания с ионами кальция ведет к неспособности этих факторов участвовать в коагуляционном каскаде.

Витамин К является важнейшим кофактором карбоксилирования белков связанных остатков глутаминовой кислоты (Glu) в  $\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту (Gla).

В настоящее время ВКЗ протеины также называются Gla-протеинами. Gla формируется в результате

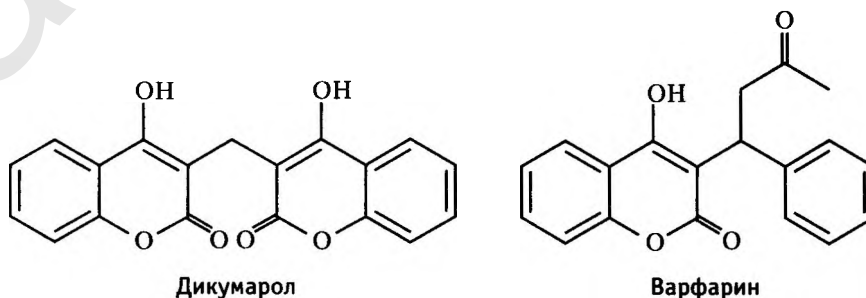


Рис. 11.1. Химическая структура дикумарола и его синтетического аналога варфарина

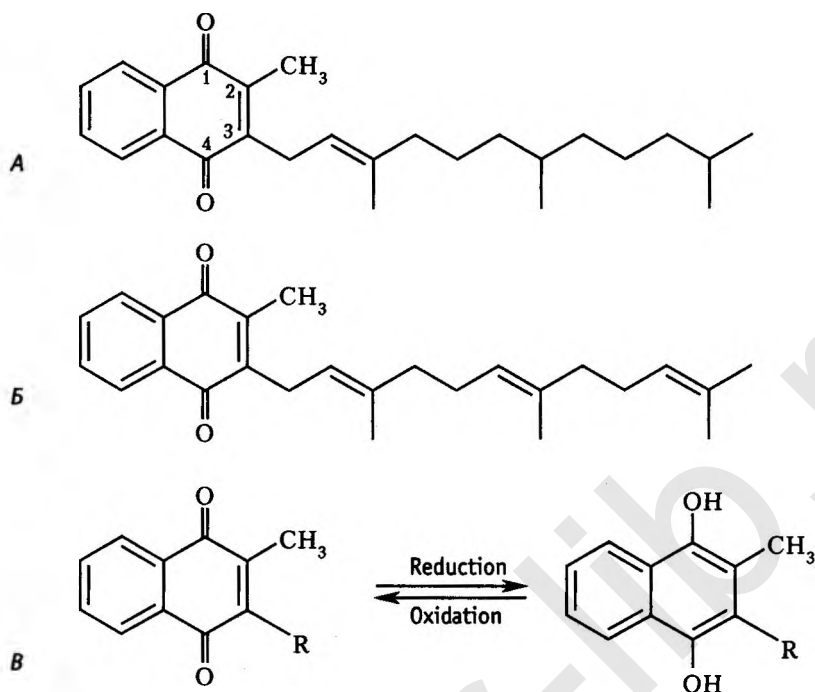


Рис. 11.2. Химическая структура различных форм природного витамина К:

А — филлохинон (витамин К<sub>1</sub>, фитонадион), 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон; Б — менахинон 4, один из менахинонов с объединенным названием витамин К<sub>2</sub>; В — менадион (3-метил-1,4-нафталендион)

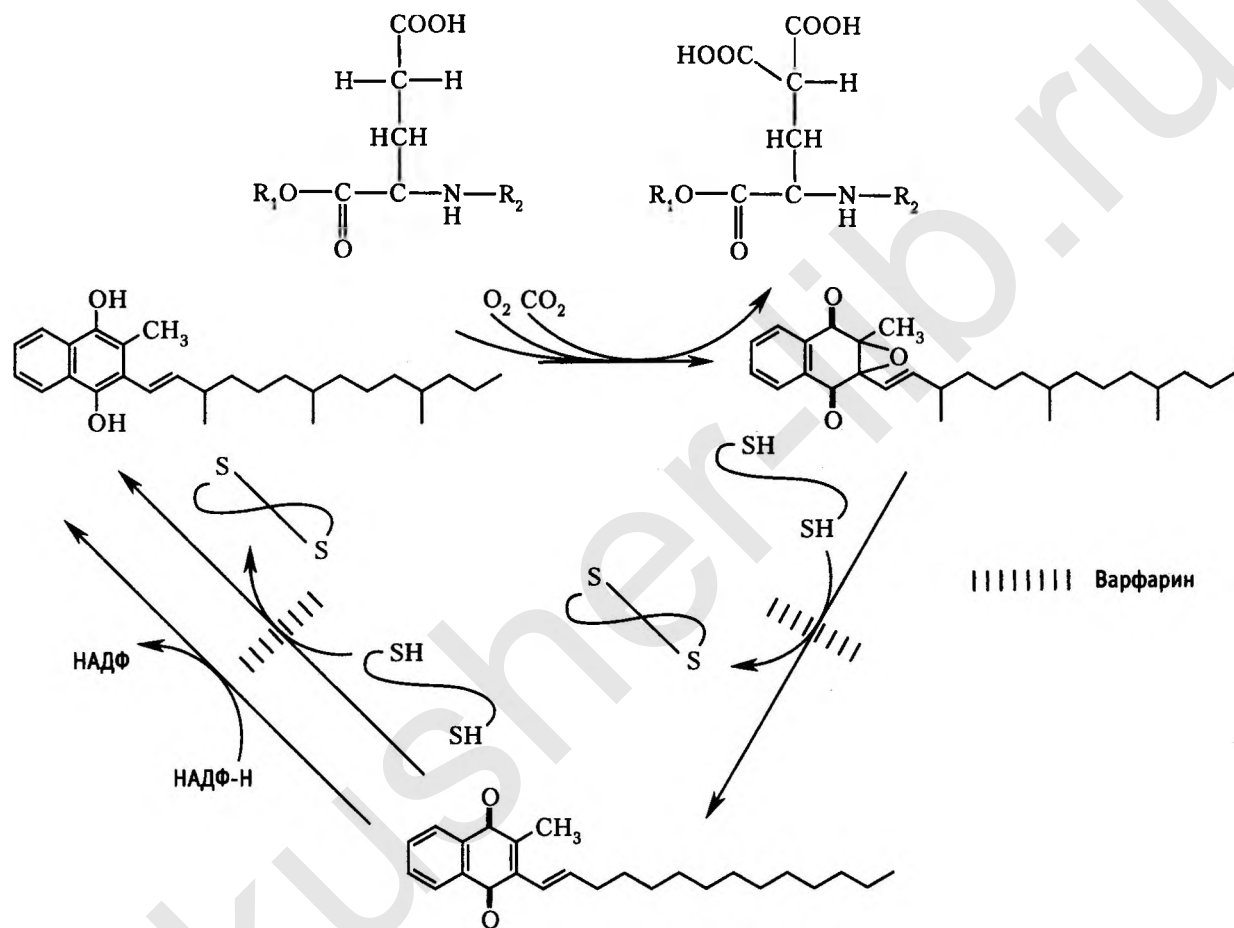
посттрансляционной модификации в процессе синтеза белка. В качестве коэнзима ВКЗ карбоксилазы при этом выступает не хинон витамина К, а его восстановленная форма (гидрохинон витамина К, КН<sub>2</sub>). В реакции карбоксилирования КН<sub>2</sub> превращается в эпоксид витамина К (КО), который затем восстанавливается вновь в витамин К (хинон), а тот, в свою очередь, в КН<sub>2</sub> под действием двух редуктаз. Такой циклический метаболизм витамина К чрезвычайно эффективен и «экономичен», поскольку в результате дневная потребность в поступлении витамина К низка. Хотя окончательно природа редуктаз не выяснена, известно, что и витамин К, и КО-редуктазы являются дитиол (дитиолтреитрол или тиоредоксин)-зависимыми и ингибируются производными кумарина. Блокирование любой из этих редуктаз ведет к прекращению реакции карбоксилирования. Таким образом, производные кумарина сами по себе напрямую не действуют на карбоксилирование, но предотвращают образование необходимого для этой реакции КН<sub>2</sub>, ингибируя его образование из витамина К, поступающего извне с пищей.

Карбоксилаза является интегральным мембранным белком эндоплазматической сети и участвует в качестве фермента в модификации различных се-

креторных протеинов внутри эндоплазматической сети. Исследование компенсаторных ДНК-последовательностей показало, что ВКЗ протеины содержат сигнальный пептид для трансляции внутрь эндоплазматической сети и пропептид, который связан с сигнальным пептидом в области N-концевой части зрелого протеина. Под действием сигнальной пептидазы происходит кливж сигнального пептида, а пропептид «обнажается» и становится доступным для распознавания, после чего уже возможен процесс γ-карбоксилирования ВКЗ протеинов под действием ВКЗ карбоксилазы (модификация, или «созревание» ВКЗ протеинов в эндоплазматической сети).

Как выяснилось, процесс витамин К-зависимого карбоксилирования требует наличие молекулярного кислорода, диоксида углерода и максимально восстановленной формы хинона витамина К — гидрохинона витамина К (рис. 11.3).

Кроме того, печень содержит НАДФ-Н-зависимую К-редуктазу, которая не ингибируется антагонистами витамина К и участвует исключительно в процессе восстановления витамина К, но не КО. Таким образом, если синтез ВКЗ факторов свертывания в печени блокирован кумаринами, он может быть возобновлен назначением высоких доз витамина К. Поскольку,



**Рис. 11.3.** Цикл витамина К, отображающий метаболические процессы, необходимые для его функционирования в качестве кофактора. Метаболическая цепь может быть прервана варфарином: на этом превращение эпоксида в хинон и хинона — в гидрохинон с участием сульфгидрил-чувствительных энзимов прекращается

в отличие от нормальной ситуации, при этом цикл витамина К прерван, в плазме пациентов, получающих ОАК, обнаруживаются высокие концентрации КО.

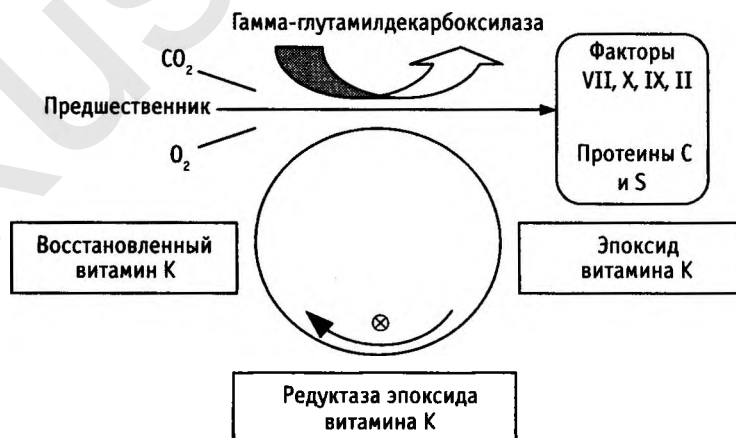
Все Gla-протеины синтезируются и секретируются из эндоплазматической сети с участием пре- и пропептидов в области N-конца молекулы. Гидрофобный препептид необходим для транслокации внутрь эндоплазматической сети. После белки подвергаются посттрансляционной модификации, включая кливаж препептида,  $\gamma$ -карбоксилирование, образование дисульфидных связей и гликозилирование. Пропептид служит в качестве распознавательного сигнала для ВКЗ карбоксилазы.

Витамин К-зависимые протеины, отличные от факторов свертывания, обнаружены во многих тканях, помимо печени. Такие протеины широко представлены в тканях почек, плаценты, поджелудочной железы, кожи, селезенки, легких, яичек, сосудистой стенки и в костной ткани. Этот факт дает основание предположить, что антагонисты витамина К и в этих органах могут вызывать определенные изменения. Так, PIVKA-подобные формы некоторых Gla-протеинов были обнаружены в культурах клеток гепатоцитов, клеток почечных трубочек, фибробластов, эндотелиальных клеток и различных линиях опухолевых клеток. При этом не все Gla-протеины еще идентифицированы. В костной ткани к таковым относятся остеокальцин, матричный Gla-протеин и протеин S; в дентине зуба — свой Gla-протеин. Кроме того, Gla-протеин обнаружен и в гетеротопичных сердечно-сосудистых кальцинатах (остеокальцин), в том числе в атеросклеротических бляшках. Более того,

существует еще множество до конца не изученных источников Gla-белков — от улиток и змей до сперматозоидов. Все это еще раз подчеркивает важность изучения, в том числе не связанных с антикоагуляцией, эффектов ОАК.

Поскольку наиболее распространенной формой витамина К являются хиноны, непосредственно до начала реакции  $\gamma$ -карбоксилирования необходимо восстановление их до гидрохинонов под действием различных редуктаз, присутствующих в тканях, где происходит синтез протеинов, содержащих  $\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту. До этого наблюдения, в печени крыс был идентифицирован другой метаболит витамина К, получивший название эпоксида витамина К.

Позже было установлено, что оба эти метаболита являются частью цикла витамина К в печени. Цикл витамина К и его роль в  $\gamma$ -карбоксилировании представлены на рис. 11.4. Восстановление хинона витамина К до его гидрохинона может осуществляться двумя путями. Гидрохинон витамина К является активным кофактором карбоксилазы, а в процессе  $\gamma$ -карбоксилирования превращается в эпоксид витамина К. Раз образовавшись, эпоксид витамина К может после энзиматического восстановления вступать в рециркуляцию в качестве кофактора карбоксилазы. Фермент, который регулирует нормальные концентрации витамина К в тканях, неизвестен, однако *in vitro* в его роли может выступать дитиотрептол. Предполагают, что *in vivo* восстановленная форма липоевой кислоты и тиоредоксин могут выступать в качестве естественных восстановителей.



**Рис. 11.4.** Механизм действия антагонистов витамина К на синтез витамин К-зависимых факторов. Витамин К, поступающий с пищей, необходим для процесса карбоксилирования факторов VII, IX, X, II, протеинов С и S. Варфарин и другие оральные антикоагулянты препятствуют синтезу активных (карбоксилированных) факторов свертывания через ингибирование редуктазы эпоксида витамина К и витамин К-редуктазы

Редуктаза эпоксида витамина К и редуктаза хинона витамина К являются основными мишенями антикоагулянтов, содержащих 4-гидроксикумарин, таких как варфарин и пр. Ингибция этого метаболического пути по существу необратима. Тем не менее витамин К<sub>1</sub> часто используют в качестве антидота при передозировке оральных антикоагулянтов. Такой эффект витамина К<sub>1</sub> обусловлен редуктазой хинона, которая является менее чувствительной к кумаринам и требует наличия НАДФ.

Впервые один из механизмов действия 4-гидроксикумариновых антикоагулянтов в 1967 г. описал в своей работе Matschiner, который продемонстрировал аккумуляцию эпоксида витамина К в печени крыс после назначения варфарина.

Вначале существовало мнение, что эпоксид является ингибитором эффектов витамина в печени. Однако позже оно было опровергнуто.

Другое важное наблюдение привело к следующему открытию: варфарин не ингибировал *in vitro* ВКЗ карбоксилазу. Это наблюдение легло в основу гипотезы, согласно которой цикл витамина К нарушается в печени варфарином. Позже ингибируемый варфарином фермент был назван редуктазой эпоксида витамина К. Эта теория получила подтверждение в дальнейших экспериментальных исследованиях: было отмечено, что на ферменты цикла витамина К варфарин значительно хуже действовал у варфаринорезистентных крыс. В дальнейшем в результате кинетического анализа энзимов микросомальных препаратов появилась наиболее вероятная модель восстановления эпоксида витамина К и хинона витамина К. Энзим в своем активном участке содержит тиоловые группы, которые окисляются одновременно с восстановлением витамина К (окислительно-восстановительная реакция). Варфарин способен связываться с окисленными тиоловыми группами, препятствуя тем самым дальнейшему восстановлению эссенциальных тиоловых групп, необходимых для осуществления энзиматической активности.

### 11.3. Витамин К-зависимые гемостатические механизмы

Семейство ВКЗ протеинов свертывающей системы, функции которых известны, включает пять зимогенов: протеин С, протромбин, а также факторы VII, IX и X. Только протеин S, синтез которого также зависит от витамина К, не является зимогеном и выступает в роли кофактора протеина С. Все эти факторы играют центральную роль в гемостатическом механизме. Витамин К-зависимые зимогены имеют

гомологичную структуру: 4 домена простираются от амино- до карбокси-конца — домен  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты (Gla-домен), два домена эпидермального фактора роста, два kringle-домена и домен сериновой протеиназы.

Витамин К-зависимые протеины содержат гомологичные препропептидазы, которые играют главную роль в процессе посттрансляционной модификации, включая  $\gamma$ -карбоксилирование, гликозилирование,  $\beta$ -гидроксилирование и секрецию. Зимогены синтезируются в печени, протеин S — в печени, а также эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Как только зимогены превращаются в активные формы энзимов, последние сразу же связываются с анионными фосфолипидными поверхностями в присутствии кофакторов и ионов кальция. Каждый мембранно-связанный комплекс энзим—кофактор расщепляет витамин К-зависимый зимоген до активной формы. Формирование таких макромолекулярных энзимных комплексов играет ключевую роль в контроле гемостатической функции. Образовавшиеся комплексы значительно (более чем на 5 порядков) увеличивают интенсивность реакций в системе свертывания. Однако интенсивность реакций может значительно уменьшаться в отсутствие даже одного компонента макромолекулярного комплекса.

Связывание с мембранными фосфолипидными поверхностями является необходимым условием функционирования ВКЗ протеинов свертывания и осуществляется их Gla-доменами. Эти домены содержат до 12 Gla-остатков, девять из которых представлены во всех ВКЗ протеинах. Gla-остатки 7, 16, 20 и 26 протеина С необходимы для осуществления антикоагулянтной функции. Так, отсутствие только Gla 20 в молекуле мутантного протеина С у лиц с его наследственным дефицитом ведет к потере мембранно-зависимой антикоагулянтной функции.

Экспериментальные исследования фрагмента 1 протромбина, содержащего Gla-домен, показали, что в присутствии ионов кальция домен претерпевает конформационные изменения; однако эти конформационные изменения происходят и при концентрациях кальция ниже, чем необходимо для связывания с фосфолипидными мембранами, и, кроме того, они могут происходить и в присутствии ионов металлов, не поддерживающих связывание с мембранами. Таким образом, хотя конформационные изменения в фрагменте 1 протромбина и необходимы, тем не менее они не являются достаточным фактором связывания с мембранными поверхностями.

Оральные антикоагулянты, как уже указывалось, ингибируют  $\gamma$ -карбоксилирование. После ингибции  $\gamma$ -карбоксилирования, из печени в кровь секретируются некарбоксилированные протеины, которые и функционально отличаются от «нормальных», полностью карбоксилированных протеинов. Эти некарбоксилированные протеины обозначаются аббревиатурой PIVKA (protein induced by vitamin K antagonists).

Активность протромбина снижается с потерей трех Gla-остатков. Кроме того, снижение степени карбоксилирования пропорционально не только свертывающей активности (11 Gla = 112%, 10 Gla = 100%, 9 Gla = 78%, 8 Gla = 20%, 7 Gla = 7% и 6 Gla  $\leq$  2%), но и  $\text{Ca}^{2+}$ -индуцированным конформационным изменениям.

Современная модель изменений в системе гемостаза под действием антагонистов витамина К следующая: минимально декарбоксилированные изомеры витамин К-зависимых коагуляционных протеинов обладают различной способностью связывать  $\text{Ca}^{2+}$  и липиды и, таким образом, участвовать в образовании макромолекулярных комплексов в области сосудистого повреждения. К сожалению, ни один традиционно используемый метод исследования (ни протромбиновое время, ни другие более современные методы контроля за антикоагулянтной терапией) не позволяет измерить активность минимально Gla-дефицитарных протромбинов, в особенности 8- и 9-Gla-изомеров, которые обладают коагуляционной активностью и в то же время перекрестно взаимодействуют с кальций-зависимыми антипротромбиновыми антителами, специфичными для нормального протромбина. Минимально декарбоксилированные формы могут связываться с макромолекулярными комплексами и ингибировать их энзиматическую активность. Данная модель представляет интерес в свете современных представлений об эффективности низких и очень низких доз варфарина. Режимы варфаринотерапии в дозе 1 мг/сут вызывают незначительные отклонения или не влияют вовсе на результаты традиционных тестов контроля антикоагулянтного эффекта, хотя, возможно, имеют клиническую эффективность с современных позиций. Вероятно, минимально декарбоксилированные протеины могут быть функционально важны в тонкой регуляции этих процессов, что указывает на необходимость дальнейшего изучения декарбоксилированных форм ВКЗ коагуляционных протеинов.

Показано, что снижение прокоагулянтной активности различных ВКЗ факторов свертывающей сис-

темы не однозначно сказывается на антикоагулянтном эффекте препарата. Так, большее значение имеет ингибирование протромбина и фактора X по сравнению с ингибированием факторов VII и IX. Еще в эксперименте Wessel и Gitel (1984) на модели стаза у кроликов было показано, что антикоагулянтный эффект варфарина проявляется уже через 2 дня, тогда как для формирования антитромботического эффекта необходимо 6 дней. Такая закономерность обусловлена большим, чем у других К-зависимых факторов коагуляции, временем полужизни протромбина (60–72 ч). Именно блокирование прокоагулянтной активности протромбина и обуславливает антитромботическое действие варфарина.

В заключение следует отметить, что независимо от механизма антикоагулянтного действия низких доз варфарина, эффекту алиментарно поступающего витамина К будет придаваться все большее значение в клинической практике, тем более что антикоагулянтный мониторинг пациентов, получающих варфарин, имеет в последнее время тенденцию к упрощению и минимизации.

#### 11.4. Эффекты витамина К и его антагонистов на метаболизм костной ткани

Как выше уже не раз указывалось, витамин К является коферментом  $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы в реакции  $\gamma$ -карбоксилирования и преобразования остатков глутаминовой кислоты в  $\gamma$ -карбоксиглутамат. Несмотря на то, что  $\gamma$ -карбоксиглутаматаза была обнаружена почти во всех тканях, наибольшее количество Gla-содержащих протеинов обнаружено в тканях печени и костной ткани. Gla-белки костной ткани — это остеокальцин, протеин S и матриксный Gla-протеин. Хотя первоначально считалось, что функция этих протеинов связана с нормальным обменом веществ в костной ткани, точная их роль была не ясна. Позже выяснилось, что остеокальцин отсутствует в недавно сформированных костях и появляется в них лишь в процессе минерализации. Исходя из этого было предположено, что одной из функций остеокальцина является торможение чрезмерной минерализации и кристаллического роста. Другая функция остеокальцина — хемоаттрактантная функция, которая осуществляется за счет С-конца протеина и необходима для пополнения и дифференцировки предшественников остеокластов. Функция матриксного Gla-протеина неизвестна, хотя предполагается,



что он вовлечен в формирование гидроксипатитных кристаллов.

Наряду с тем, что в печени 4-гидроксикумарины и витамин К действуют как антагонисты, что лежит в основе антикоагулянтного эффекта варфарина и прочих ОАК; ОАК также действуют как мощные антагонисты витамина К в остеобластах, что ведет к накоплению в них протеинов — предшественников остеокальцина — и появлению в кровотоке некарбоксилированного остеокальцина. При этом избыток вводимого извне витамина К не способен преодолеть этот антагонизм, в то время как в печени имеется «обходной» метаболический путь, который работает в условиях высокой концентрации витамина К и вновь восстанавливает  $\gamma$ -карбоксилирование глутаминовых остатков факторов свертывания. Остеобласты костной ткани дефицитарны по НАДФ-Н-зависимой К-редуктазе. Так, у животных, получающих витамин К с пищей, варфарин эффективно блокирует карбоксилирование остатка глутаминовой кислоты остеокальцина, в то время как уровень факторов свертывания остается на нормальном уровне.

В настоящее время хорошо известно, что производные кумарина вызывают аномалии костной ткани у плодов человека и животных, а также у молодых животных. Тем не менее до сих пор нет данных об эффекте 4-гидроксикумаринов на костную ткань детей и взрослых. В последние годы эти вопросы интенсивно изучаются.

Так, известно, что некарбоксилированный остеокальцин чаще обнаруживается у женщин в постменопаузе, из чего логически напрашивается мысль, что такая группа пациенток более склонна к дефициту витамина К. Возможно, это связано и с ухудшением всасывания в кишечнике витамина К с возрастом. Может ли длительный дефицит витамина К вести к нарушению обмена веществ в костной ткани у взрослых, все еще открытый вопрос. Однако исследование P. Szulc и соавт. (1993) свидетельствует, что риск переломов, связанных с остеопорозом, почти в 6 раз выше у лиц с повышенным уровнем некарбоксилированного остеокальцина.

Акушерам хорошо известно, что варфарин проникает через плаценту и попадает в ткани плода. Именно эта особенность в основном ограничивает использование этого антикоагулянта во время беременности. Терапия варфарином на протяжении I триместра беременности ассоциируется с развитием мальформаций плода, получивших название «варфариновой эмбриопатии» или *chondrodysplasia punctata*, которая характеризуется гипоплазией спинки носа и дистальных фаланг наряду

с чрезмерной нерегулярной кальцификацией эпифизов и позвонков. Факт, что подобные клинические признаки обнаруживаются и у младенцев с биохимическими признаками врожденного дефицита редуктазы эпоксида витамина К (КО-редуктаза), свидетельствует о роли костных Gla-протеинов в регуляции минерализации молодой быстро растущей костной ткани. На сегодняшний день считается, что у взрослых прием ОАК не влияет на костный метаболизм. Таким образом, влияние ОАК на костный метаболизм зависит от возраста (точнее, состояния развития), с наиболее выраженным эффектом на костную ткань в периоды ее быстрого роста. Возможно, длительная терапия ОАК может также иметь слабый эффект на метаболизм костной ткани и кальция (повышение экскреции кальция с мочой и слабое снижение костной массы) у молодых мужчин (до 40 лет). В то же время недостаточно данных для суждения о влиянии ОАК на костный метаболизм у пожилых.

## 11.5. Фармакокинетика и фармакодинамика варфарина

### 11.5.1. Общая характеристика антагонистов витамина К

Варфарин является одним из наиболее широко применяемых оральных антикоагулянтов во всем мире в первую очередь благодаря большей, по сравнению с другими антагонистами витамина К, предсказуемости антикоагулянтного эффекта и биодоступности. В нашей стране, к сожалению, долгое время применялись другие антагонисты витамина К (фенилин, неодикумарин), которые, безусловно, уступают варфарину и в предсказуемости эффекта, и в биодоступности (табл. 11.1). Несмотря на то что варфарин был синтезирован более 50 лет назад, в нашей стране он появился лишь недавно (с 2001 г.). Варфарин обеспечивает наиболее стабильный антикоагулянтный эффект и является на сегодня препаратом выбора среди непрямых антикоагулянтов. Фениндион отличается высокой токсичностью, антикоагулянтный эффект неодикумарина не устойчив, поэтому применение этих препаратов в клинической практике не рекомендуется.

Хотя варфарин по-прежнему остается практически единственным оральным антикоагулянтом для эффективной длительной профилактики тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с разнообразной патологией, в том числе при протезировании клапанов сердца, фибрилляции предсердий, после инфаркта

Таблица 11.1

## Антагонисты витамина К и их свойства

Препарат	Время полужизни, ч	Способность к кумуляции	Время начала действия, ч*	Максимальный эффект (оценивается по МНО)	Сохранение эффекта после отмены, сут**
Варфарин	38–42	++++	12–72	5–7 сут	2–5
Аценокумарол (синкумар)	10	+++	8–10	24–48 ч	2–4
Фениндион (фенилин)	5	++	8–10	24–30 ч	1–4
Этил бискумацетат (неодикумарин)	2,5	+	2–3	12–30 ч	2

\* Определяется по влиянию на МНО, преимущественно отражает уменьшение содержания в крови функционирующего фактора VII ( $T_{1/2}$  около 6 ч).

\*\* Время, в течение которого МНО возвращается к значениям до начала лечения.

миокарда и при других состояниях, сопровождающихся тромбофилией, он не стал «идеальным» противотромботическим препаратом.

К основным недостаткам в первую очередь относятся необходимость постоянного мониторингования и осложнения терапии, в частности кровотечения, которые могут оказаться и фатальными. Хотя в настоящее время появилась возможность более точного контроля варфаринотерапии с помощью международного нормализованного отношения (МНО), что позволило снизить частоту геморрагических осложнений, тем не менее в некоторых группах пациентов по-прежнему риск геморрагических осложнений остается высоким: прежде всего это относится к пожилым пациентам и пациентам с коморбидными состояниями. Риск осложнений повышается и в тех случаях, когда параллельно необходимо назначение других лекарственных препаратов. Способность варфарина взаимодействовать с лекарствами хорошо известна врачам, применяющим его в своей практике, и многократно описана в обзорах различных исследователей. Однако большинство данных о взаимодействии варфарина с лекарствами основано на исследованиях *in vitro* и потому не всегда отражает эффекты *in vivo*. Знание фармакокинетики и фармакодинамики варфарина в большой степени способствует оценке пользы и эффектов, связанных с одновременным приемом других лекарств.

### 11.5.2. Фармакокинетика варфарина

Варфарин (1-(4'-гидрокси-3'кумаринил)-1-фенил-3-бутанон) является дериватом кумарина с одним кольцом (см. рис. 11.1). Впервые он был синтезирован в лаборатории Карла Линка в 1940-х годах в Универ-

ситете Висконсина под названием аналог дикумарола № 42. Антикоагулянтный эффект варфарина как антагониста витамина К связан с ингибированием процесса  $\gamma$ -карбоксилирования глутаминовых остатков N-концевых участков ВКЗ факторов свертывания (II, VII, IX и X) и прерыванием процесса рециклирования витамина К в микросомах печени. Как уже ранее указывалось, вследствие ингибирования  $\gamma$ -карбоксилирования ВКЗ протеинов, последние остаются в форме (PIVKA-факторы), которая не способна связываться с ионами кальция и фосфолипидной поверхностью и участвовать в образовании макромолекулярных теназных комплексов и, тем самым, — в процессе коагуляции. О важности  $\gamma$ -карбоксилирования и, как следствие, наличия Gla-остатков в молекуле протромбина свидетельствует тот факт, что молекулы протромбина с 5–6 Gla-остатками (в норме их количество колеблется от 10 до 13) обладают лишь 2% полной активности, увеличение же их количества до 9 остатков уже обеспечивает до 70% активности.

Суммарная фармакодинамическая активность варфарина складывается из его собственных фармакокинетических процессов; метаболизма факторов свертывания и наличия витамина К.

**Абсорбция варфарина.** Варфарин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и в максимальной концентрации обнаруживается в крови примерно через 90 мин. Присутствие в пищеварительном тракте пищи может замедлять абсорбцию варфарина, но не влияет на его биодоступность. Степень абсорбции также зависит от скорости растворения таблетки и, следовательно, может варьировать у различных фабричных продуктов. Биодоступность среди брендов варфарина варьирует от 5 до 14. Таким образом, различные коммерческие варфарины могут иметь

различную биодоступность и, соответственно, различный антикоагулянтный эффект. Поэтому в целом ряде случаев при переходе с одного бренда на другой требуется дополнительное МНО-мониторирование до достижения стабильного антикоагулянтного эффекта. Следует также учитывать, что, как и с другими лекарствами, биодоступность варфарина может снижаться при повышенной влажности, освещенности и температуре.

**Распределение варфарина в организме.** После абсорбции варфарин быстро появляется в печени, где аккумулируется почти полностью по отношению к другим тканям, преимущественно в микросомах. В нормальных физиологических условиях связывание с протеинами плазмы (преимущественно альбуминами) составляет 97,4–99,9%. Будучи связанным с протеинами плазмы, варфарин фармакологически инактивирован и, соответственно, защищен от биотрансформации и экскреции. Варфарин представляет собой рацемическую смесь, состоящую из оптически активных R- и S-изомеров. Молекула альбумина имеет по меньшей мере 2 сайта для связывания варфарина; R-изомер имеет большую аффинность, чем S-изомер. Параллельное назначение препаратов, обладающих высокой связывающей активностью с белками, может способствовать вытеснению варфарина из связи с протеинами, кроме того, возможно и стереоспецифическое замещение варфарина. Некоторые лекарственные взаимодействия, включая стереоселективное связывание с протеинами плазмы (в случаях, когда в процесс вовлекается лишь один энантиомер), могут не изменять концентрацию тех форм варфарина, которые обычно измеряются (рацемат). Однако в настоящее время нефиксируемые взаимодействия также интенсивно изучаются, поскольку могут быть клинически значимыми.

При назначении варфарина необходимо принимать во внимание различную степень способности связываться с протеинами плазмы разных изомеров варфарина: S-изомер варфарина почти в 4–8 раз активнее связывается с протеинами плазмы. Кроме того, S-изомер является в 5 раз более активным по сравнению с R-изомером и, следовательно, имеет большее клиническое значение. Поэтому лекарственные взаимодействия, в большей степени влияющие на S-изомер, потенциально имеют большее значение: некоторые взаимодействия со стереоселективными лекарствами могут быть причиной ранее необъяснимых проблем с антикоагуляцией. Однако следует заметить, что замещение связи варфарина с протеином

является причиной лишь транзиторного повышения концентрации свободного варфарина. Такие дополнительные количества свободного варфарина становятся доступными для сайтов элиминации, в результате чего общий клиренс его в организме увеличивается. Таким образом, значительное взаимодействие лекарственных средств по подобному механизму встречается не часто или в большинстве случаев носит транзиторный характер. Индивидуальные различия в связывании варфарина с белками плазмы были многократно показаны различными исследованиями; кроме того, было обнаружено, что клиренс значительно коррелирует со связыванием с протеинами.

Малые концентрации свободного варфарина в плазме отражают высокую степень связывания его с белками. Объем распределения рацематного варфарина колеблется в пределах от 0,09 до 0,17 л/кг, составляя в среднем 0,12–0,13 л/кг. Объем распределения R-изомера превышает объем S-изомера, что также отражает различную способность связываться с протеинами.

### 11.5.3. Фармакодинамика варфарина

Поскольку секреция зрелых (карбоксилированных) форм происходит в эндоплазматической сети, логично предполагать, что и большая часть варфарина участвует в метаболизме именно в гладкой эндоплазматической сети печени. Наблюдаемый в клинической практике различный антикоагулянтный ответ на одну и ту же дозу варфарина у разных пациентов во многом объясняется различным внутрипеченочным метаболизмом варфарина, в который вовлечены стереоспецифические пути, катализируемые системой цитохрома P450. Первичными метаболическими продуктами являются алкогольаты варфарина с малой фармакологической активностью и гидроксиварфарины. В метаболизме варфарина участвуют различные изомеры P450, проявляющие разную региональную селективность и стереоселективность.

Энантомеры варфарина несколько отличаются своими метаболическими путями. Цитохром P450C9 отвечает в основном за клиренс S-варфарина *in vivo*, тогда как за деградацию R-варфарина отвечает цитохром P450A2, который гидроксилирует R-варфарин в позиции 6. Цитохром P450A4 принимает участие в метаболизме обоих изомеров варфарина. R-изомер вначале окисляется до 6-гидроксиварфарина и затем восстанавливается до 9S,11R-варфариналкоголята. S-изомер окисляется до 7-гидроксиварфарина,

прежде чем восстановиться до 9S,11S-варфарина. Алкоголяты варфарина выводятся из организма через почки. Участвуют ли эти метаболиты в осуществлении антикоагулянтного эффекта, до сих пор не ясно.

Варфарин метаболизируется в организме достаточно интенсивно, о чем свидетельствует тот факт, что только 2% от введенной дозы выводится в неизменном виде с мочой. Возможно, частично варфарин элиминируется с желчью и удаляется из энтерогепатической циркуляции.

Другие антагонисты витамина К в гидроксированной форме конъюгируются в печени, после чего экскретируются в тощую кишку с желчью, где деконъюгируются и частично реабсорбируются в кровь, откуда, наконец, экскретируются с мочой в форме неконъюгированных гидроксированных соединений.

Известно, что, к примеру, этилбискумацетат значительно увеличивает почечную экскрецию мочевой кислоты. До сих пор не ясно, обладает ли варфарин таким метаболическим эффектом, однако уже есть данные, что уровень его метаболизма с участием цитохрома P450 отличается от других антагонистов витамина К. Время полужизни различных форм варфарина колеблется от 33 ч для рацемата и S-изомера до 45 ч для R-изомера. Обычно устойчивый антикоагулянтный эффект достигается примерно к 10-му дню терапии варфарином, именно потому в течение первых 10 дней необходимо осуществлять ежедневный мониторинг.

Нарушенная функция почек может влиять на метаболизм варфарина. В литературе описываются случаи варфаринорезистентности в связи с повышенным клиренсом у пациентов с нефротическим синдромом и тяжелой гипоальбуминемией. Известно, что время полужизни варфарина у пациентов на гемодиализе составляет только 15 ч. Тем не менее полной ясности относительно влияния нарушения функции почек на дозозависимый антикоагулянтный ответ на фоне варфаринотерапии по сей день нет. Поэтому в таких случаях необходим более тщательный мониторинг антикоагулянтного эффекта.

Заболевания печени оказывают влияние на антикоагулянтный эффект варфарина, однако не столько за счет влияния на фармакокинетику варфарина, сколько вследствие нарушений синтеза факторов свертывания.

Многолетние исследования и клинические опыт также показывают, что пожилые пациенты более склонны к геморрагическим осложнениям, даже если

уровень антикоагуляции регулярно контролируется. Возможно, это связано со сниженным клиренсом варфарина у пожилых. С другой стороны, видимо, не учитывается и тот факт, что наряду с варфарином пожилые пациенты получают ряд других лекарств, которые могут потенцировать эффект варфарина. Однако независимо от причин данного феномена, целесообразно начинать варфаринотерапию у пожилых пациентов с малых доз. Такие «гиперметаболические» состояния, как лихорадка и гипертензия, также сопровождаются усилением ответа на оральные антикоагулянты, однако появились доказательства, что это вызвано не эффектом варфарина, а ускорением катаболизма ВКЗ факторов свертывания (почти в 3 раза).

### 11.6. Метаболизм витамина К

Метаболизм витамина К (филлохинона) играет ключевую роль в системе гемостаза и является необходимым звеном механизма действия варфарина. Как уже ранее указывалось, витамин К участвует в реакциях, которые способствуют образованию  $\gamma$ -карбоксиглутаматных остатков (Gla), необходимых для формирования активных ВКЗ факторов свертывания (II, VII, IX, X) и антикоагулянтных ионов С и S. В процессе участия в реакциях  $\gamma$ -карбоксилирования, ответственных за добавление Gla-остатков к неактивным факторам, витамин  $\text{KH}_2$  превращается в эпоксид витамина К. Все эти процессы происходят в печени. Эпоксид затем вновь рециклируется в восстановленную форму — хинон — с помощью фермента редуктазы эпоксида витамина К, после чего происходит еще одна окислительно-восстановительная реакция с участием фермента НАДФ-Н-зависимой редуктазы хинона витамина К с восстановлением хинона до гидрохинона — активной формы витамина К.

Варфарин осуществляет свой антикоагулянтный эффект, блокируя фермент эпоксидредуктазу дозозависимым способом, что тормозит производство функционально активных форм ВКЗ факторов свертывания и соответственно аккумуляцию неактивного эпоксида витамина К.

Только циклическая часть участка 4-гидроксикумарина, присущая всем кумариновым антикоагулянтам, связывается с рецептором редуктазы. Эту гипотезу подтверждает и гипопротромбиновый эффект салицилата, поскольку он имеет циклическую структуру, сходную с 4-гидроксициклической системой. Таким образом, именно кумариновое кольцо

ответственно за большинство фармакодинамических свойств варфарина, тогда как боковая цепь — за метаболизм варфарина.

Недавно был выявлен альтернативный путь действия варфарина: варфарин ингибирует восстановление хинона в гидрохинон через влияние на НАДФ-Н-зависимую хинонредуктазу. НАДФ-Н-зависимая хинон-редуктаза менее чувствительна к ингибции варфарином, что может объяснять эффективность назначения витамина К в достаточных дозах для снижения или полной отмены антикоагулянтного эффекта варфарина.

О важности механизма действия варфарина свидетельствуют исследования *in vitro* в эксперименте на животных: обнаружилось, что оральные антикоагулянты — антагонисты витамина К — способны истощать его запасы в печени. Время, в течение которого происходит истощение запасов витамина К до определенного критического порогового уровня, наряду с синтезом активных факторов свертывания и их постоянной деградацией, обуславливает временной интервал между временем назначения варфарина и его дозой и увеличением МНО.

Взрослые должны получать примерно 0,5–1 мкг/кг массы тела витамина К в день во избежание появления клинических или лабораторных признаков недостатка витамина. Как уже указывалось, основным источником поступающего с пищей витамина К являются зеленые овощи, богатые филлохиномом (витамин К<sub>1</sub>), хотя небольшое количество менахинона (витамина К<sub>2</sub>) синтезируется также кишечными бактериями.

Бедная витамином К диета может приводить к повышению МНО, однако это наблюдается не так часто: скорее в таких случаях имеет место сочетание нескольких факторов, действующих одновременно (малая абсорбция, заболевания печени, прием некоторых антибиотиков). Однако в таких ситуациях, вероятно, более целесообразно измерять не столько МНО, сколько концентрацию филлохинона в плазме для определения степени истощения витамина К. Хотя большинство антибиотиков ингибирует синтез витамина К кишечными бактериями, все же роль их не так велика. Так как синтезируемый менахинон — менее важный, всегда следует учитывать возможное наличие других состояний как причины истощения запасов витамина К. В то же время есть данные, что антибиотики, содержащие N-метилтиотетразольную боковую цепочку, вследствие влияния на кольцо витамина К и, возможно, ингибирования витамин К-

эпоксидредуктазы, могут быть причиной увеличения МНО.

В противоположность недостаточному приему витамина К, чрезмерное его потребление может вести к приобретенной резистентности к варфарину, что, в свою очередь, требует повышения его доз.

Таким образом, запасы витамина К являются важным регулирующим фактором как риска развития кровотечений, так и резистентности к ОАК. Однако прямое измерение запасов витамина К в организме достаточно сложно, вследствие отсутствия доступных для анализа тканей человека, в частности печени, и необходимых методик для анализа.

Тем не менее в последнее время появились методы косвенной оценки содержания витамина К в организме — это филлохинон плазмы и эпоксид витамина К, появление в плазме аномального протромбина (дез-γ-карбоксипротромбин) после назначений витамина К и измерение концентрации γ-карбоксилированной глутаминовой кислоты в моче.

Измерение активности витамина К является интегральным для объяснения связанных с антикоагуляцией проблем, однако в настоящее время еще далеко от системного исследования. Если существующие в настоящее время методики измерения метаболических концентраций и содержания филлохинона в плазме станут реально полезными для мониторинга уровней витамина К, возможно в будущем будут разработаны иммунные методы для рутинной лабораторной диагностики.

### 11.7. Мониторинг терапии непрямыми антикоагулянтами

На сегодня МНО является «золотым стандартом» контроля уровня антикоагуляции при применении ОАК и рассчитывается по формуле: соотношение ПВ пациента к ПВ стандартной плазмы, возведенное в степень МИЧ тромбопластина, используемого в данной лаборатории:

$$\text{МНО} = (\text{ПВ пациента} / \text{ПВ стандартной плазмы})^{\text{МИЧ}}$$

где МИЧ — международный индекс чувствительности тромбопластина (ISI — International Sensitivity Index).

В течение всего времени терапии ОАК в большинстве случаев рекомендуется поддерживать МНО на уровне 2,0–3,0.

Другие методы контроля терапии варфарином и проблемы лабораторного контроля при применении ОАК подробно рассмотрены в соответствующей главе.

### 11.8. Проблемы клинического применения варфарина

Ответ на прием ОАК определяет целый ряд факторов:

- ◆ генетические;
- ◆ характер основного и сопутствующих заболеваний;
- ◆ взаимодействие с другими препаратами;
- ◆ особенности питания;
- ◆ неточность методов лабораторного контроля;
- ◆ социальные факторы: несоблюдение рекомендаций врача, плохой контакт пациента и врача, низкая приверженность пациента лечению, нерегулярный контроль терапии.

Одной из проблем варфаринотерапии до последнего времени были терапевтические границы антикоагулянтной активности. Вероятно, прежние рекомендации не вполне адекватны, поскольку не учитывалась роль энантиомеров, которые не измерялись и кинетика которых отлична от таковой рацемата. Измерение уровня энантиомеров может улучшить интерпретацию и прогнозирование клинических исходов, однако до сих пор нет уверенности, требуется ли дополнительно измерять свободную концентрацию варфарина.

Варфаринотерапия без адекватного контроля напоминает хождение по лезвию бритвы: от положительного эффекта (антитромботического) до нежелательного (геморрагии) может быть очень узкая грань.

Существующие тесты мониторинга терапии варфарином — МНО и протромбиновое время — могут лишь отчасти прогнозировать риск кровотечений, но не прогнозируют тромботические осложнения на фоне варфаринотерапии. Тем не менее риск ретромбозов, скорее всего, зависит от интенсивности варфаринотерапии, в то время как сверхинтенсивная терапия повышает риск кровотечений. Поэтому во избежание или по крайней мере с целью минимизации риска побочных эффектов необходимо придерживаться определенного терапевтического интервала МНО — суррогатного показателя уровня антикоагуляции.

Однако и здесь могут возникать проблемы: в среднем у 20–25% пациентов не удается подобрать стабильную терапевтическую дозу варфарина. При этом установлено, что такие факторы, как масса тела, пол, раса или прием других лекарственных веществ, не могут определять достаточную еженедельную дозировку и стабильность дозы.

В среднем 5–10% пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, являются варфаринорезистентными. Такие индивидуальные вариации ответа на варфарин до сих пор не изучены полностью и продолжают оставаться причиной высокого риска morbidity и летальности.

Такой же процент (5–10%) составляют пациенты с повышенной чувствительностью к варфарину. Самая распространенная гипотеза, объясняющая повышение чувствительности к варфарину, состоит в истощении запасов витамина К, хотя клинические исследования пока отсутствуют.

Резистентность к варфарину может быть следствием нескольких причин:

- ◆ избыток витамина К в диете, что требует повышения доз варфарина (до 35 мг/сут). Известно, что овощи из семейства крестоцветных содержат высокое количество витамина К, повышают скорость метаболического клиренса варфарина;
- ◆ генетические факторы, что также приводит к необходимости применения очень высоких доз варфарина: вероятно, в таких случаях имеется дефект в варфариновом рецепторе или в соответствующем сайте энзима редуктазы эпоксида витамина К — при этом резистентность может быть связана либо с недостаточностью связывания варфарина с редуктазой эпоксида витамина К, либо с изменениями активности энзима самого по себе, что ведет к снижению варфариновой активности.

Таким образом, подводя итог, можно выделить следующие группы «сложных» для варфаринотерапии пациентов:

- ◆ «варфариночувствительные» пациенты, у которых очень быстро достигается терапевтический уровень МНО и у которых могут развиваться геморрагические осложнения, если варфаринотерапия начинается с обычных стартовых доз;
- ◆ «варфаринорезистентные» пациенты, у которых не достигается терапевтический уровень МНО в ходе начальной терапии варфарином, так как им необходима необычайно высокая доза варфарина. Это может повышать риск рецидивов тромбозов;
- ◆ пациенты с «плавающим» МНО, которые требуют более частого контроля МНО и постоянного изменения дозы варфарина (как снижения, так и повышения); в этой группе высок риск развития как тромботических, так и геморрагических осложнений.

Таким образом, помимо учета сложных эффектов самого варфарина, в ряде случаев для прогнозирования антикоагулянтного ответа или токсичности при его применении может быть необходимо дополнительное исследование запасов витамина К и активности цикла витамина К, а также уровня и активности факторов свертывания.

### 11.9. Влияние генетических факторов на эффекты непрямых антикоагулянтов

На терапию варфарином большое влияние оказывают генетические факторы. Одним из таких факторов является полиморфизм гена цитохрома P450 2C9 в составе печеночного фермента микросомального окисления. Этот фермент ответственен за метаболизм наиболее активного S-изомера варфарина. Помимо «дикого» типа цитохрома P450 2C9\*1, существует 4 его мутантных аллеля: P450 2C9\*2, P450 2C9\*3, P450 2C9\*4, P450 2C9\*5 (табл. 11.2). Было показано, что у пациентов с мутантными аллелями замедляется метаболизм варфарина; при этом может значительно возрастать риск геморрагических и других осложнений терапии варфарином. Кроме того, у таких пациентов требуется больше времени для подбора оптимальной дозы и для того, чтобы добиться устойчивых значений МНО [Higashi et al., 2002]. Особенно эта проблема актуальна в первые месяцы лечения, когда осуществляется подбор дозы варфарина, и риск кровотечений максимален. Таким образом, генетические факторы во многом определяют индивидуальные различия в потребности варфарина. У пациентов с мутантными аллелями (P450 2C9\*2, P450 2C9\*3) требуются меньшие дозы варфарина.

У части пациентов тяжелые кровотечения возникают при терапевтических значениях МНО. Обнаружено, что у некоторых пациентов при терапии варфарином уровень фактора IX падает до 1–3% от нормы, тогда как концентрация других ВКЗ факторов свертывания сохраняется на уровне 30–40% от нор-

мы. При этом такое значительное снижение уровня фактора IX не оказывает влияния на протромбиновое время. Этот феномен был назван селективной повышенной чувствительностью фактора IX к кумаринам. Генетические исследования показали, что ответственными за этот феномен являются 2 мутации в кодирующей области пропептида, которая ответственна за взаимодействие с карбоксилазой [Oldenburg et al., 1997]. Карбоксилирование является необходимой реакцией для образования активной формы факторов коагуляционного каскада и катализируется под влиянием витамина К. При наличии описанных мутаций в условиях снижения концентрации восстановленного витамина К под влиянием варфарина наблюдается практически полное нарушения взаимодействия предшественника фактора IX с карбоксилазой. Частота этих мутаций в популяции в среднем составляет 1,5% [Ansell et al., 2004].

Существует и обратная ситуация — генетически обусловленная резистентность к терапии варфарином. В частности, одним из факторов, определяющих развитие подобной резистентности, является мутация редуктазы эпоксида витамина К (VKORC1) — фермента, необходимого для восстановления витамина К. Так, у пациентов с единичной нуклеотидной заменой 196G/A в гене VKORC1, что приводит к замене Val66–Met, требуются гораздо более высокие дозы варфарина для достижения антикоагулянтного эффекта (в 5–20 раз превышающие обычные) [Harrington et al., 2005].

В настоящее время генетические факторы, определяющие чувствительность к терапии варфарином, продолжают активно изучаться. Были предприняты попытки разработки алгоритмов подбора дозы в зависимости от генетических факторов пациента. Так, в анализе E. Sconce и соавт. (2005) было показано, что при наличии мутантных аллелей P450 2C9\*2 и P450 2C9\*3, а также при генотипах AA и GA VKORC1 в позиции -1639 требуются меньшие дозы варфарина, при этом разница в дозах при различных генотипах может достигать 55%. С учетом генотипов P450 2C9 и VKORC1, а также массы тела и возраста пациента

Таблица 11.2

Частота (%) мутантных аллелей гена CYP 2C9 в различных этнических группах [Ansell et al., 2004]

Популяция	CYP 2C9*1	CYP 2C9*2	CYP 2C9*3	CYP 2C9*4	CYP 2C9*5
Европейская	79–86	8–19,1	6–10	?	?
Афроамериканская	98,5	1–3,6	0,5–1,5	?	2,3
Азиатская	95–98,3	0	1,7–5	0–1,6	0

? — не определено.



(было подсчитано, что у лиц в возрасте от 20 до 90 лет с увеличением возраста на каждые 10 лет требуется на 0,5–0,7 мг варфарина меньше) был разработан новый алгоритм для подбора дозы варфарина.

Дальнейшие исследования в этом направлении сделают возможным более адекватный подбор дозы варфарина и позволят уменьшить риск осложнений при терапии варфарином.

### 11.10. Лекарственные взаимодействия

Множество препаратов могут изменять реакцию организма на оральные антикоагулянты, при этом для многих из них характерны несколько механизмов действия. Целесообразно, чтобы пациентам, получающим терапию оральными антикоагулянтами, назначали как можно меньшее количество дополнительных препаратов, и чтобы после любого изменения в характере медикаментозной терапии производились лабораторные исследования. Например, в Великобритании пациентам выдают брошюру, в которой наряду с предупреждением об опасностях, связанных с патентованными лекарствами, приводятся также подробные описания их антикоагулянтных дозировок и контроля, а также содержатся инструкции, касающиеся правильных действий в случае кровотечения или развития сопутствующего заболевания.

Несмотря на то что медикам хорошо известно о существовании взаимодействия многих препара-

тов с оральными антикоагулянтами, потенциальная возможность медикаментозных взаимодействий с препаратами, прописанными врачами, может быть обнаружена по меньшей мере у 1/3 всех больных.

**Механизмы медикаментозного взаимодействия различных лекарственных препаратов с ОАК.** Одновременное применение различных препаратов и непрямых антикоагулянтов может приводить к усилению или ослаблению антикоагулянтного эффекта, либо не влиять на эффекты ОАК (табл. 11.3).

#### Ослабление антикоагулянтного эффекта

1. Индукция ферментов печени, отвечающих за метаболизм оральными антикоагулянтными препаратами: барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, рифампицин. Увеличение содержания прокоагулянтных факторов: ОК, ЗГТ.
2. Уменьшение абсорбции варфарина и витамина К: холестирамин, колестипол. Влияние на абсорбцию варфарина со стороны других препаратов, включая препараты, снижающие кислотность, по-видимому, не представляет клинического значения, хотя в случае с другими производными кумарина дело обстоит иначе.
3. Хронический алкоголизм без тяжелого нарушения функции печени: увеличение печеночного клиренса варфарина вследствие индукции ферментных систем.
4. Снижение катаболизма факторов свертывания крови и витамина К: гипотиреоз.

Таблица 11.3

Влияние различных лекарственных препаратов и алкоголя на антикоагулянтный эффект варфарина [Ansell et al., 2004]

Уровень доказательности	Потенцирование	Ингибирование	Отсутствие влияния
I	Алкоголь (при нарушении функции печени), циметидин, омепразол, клофибрат, котримаксозол, флуконазол, эритромицин, метронидазол, изониазид (в дозе более 600 мг/сут), фенилбутазон, пироксикам, пропafenон, пропранолол, сульфинпиразон	Барбитураты, карбамазепин, хлордiazепоксид, гризеофульвин, рифампицин, сукральфат	Алкоголь, антацидные препараты, атенолол, фамотидин, флуоксетин, кеторолак, метопролол, напроксен, ранитидин
II	Парацетамол, хлоралгидрат, ципрофлоксацин, дисульфирам, итраконазол, хинидин, фенитоин, тамоксифен, тетрациклин, противогриппозные вакцины	—	Ибупрофен, кетоконазол
III	Ацетилсалициловая кислота, дизопирамид, кетопрофен, ловастатин, ифосфамид, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, топические салицилаты	Азатиоприн, циклоспорин	—
IV	Цефазолин, гемфиброзил, гепарин, индометацин	—	Дилтиазем, ванкомицин

*Усиление антикоагулянтного эффекта*

## 1. Связывание с альбумином плазмы.

Концентрация оральных антикоагулянтных препаратов, не связанных с белками, в плазме может быть увеличена с помощью сопутствующего введения препаратов, конкурирующих за захват имеющихся участков связывания альбумина; увеличение фармакологически активной фракции ведет к повышению антикоагулянтного эффекта, а также к увеличению скорости элиминации препарата. Предполагается, что такое взаимодействие приводит к кратковременному усилению антикоагулянтной реакции, за которым следует возврат к стабильному состоянию, аналогичному тому, которое наблюдалось раньше.

К препаратам, конкурирующим за захват участков связывания с альбумином, относятся длительно действующие сульфонамиды, фенилбутазон (бутадиион), аспирин и хлоралгидрат.

## 2. Ингибирование выведения варфарина.

Многие препараты способствуют усилению антикоагулянтного эффекта, блокируя выведение варфарина из организма по стереоселективному либо нестереоселективному механизму. Клинически более важным является влияние на метаболизм S-изомера варфарина, в 5 раз более активного по сравнению с R-изомером. Метаболизм S-изомера ингибируют такие препараты, как метронидазол, фенилбутазон (бутадиион), сульфинпиразон (антуран), триметоприн-сульфаметаксозон. Напротив, циметидин и омепразол, замедляющие метаболизм R-изомера, оказывают лишь небольшое влияние на уровень антикоагуляции при сочетании с варфарином. Амидарон ингибирует метаболизм как S-, так и R-изомеров варфарина и, следовательно, значительно увеличивает антикоагулянтный эффект варфарина.

## 3. Конкурентное взаимодействие с ферментом микросомального окисления печени P450, участвующего в метаболизме варфарина: салицилаты в высоких дозах (более 1,5 мг/сут) и парацетамол.

## 4. Усиление катаболизма свертывающих факторов: L-тироксин, при лихорадке.

## 5. Ингибирование циклических процессов метаболизма витамина К: цефалоспорины II и III поколения.

## 6. Изменение состава микрофлоры кишечника и снижение эндогенного синтеза витамина К,

что имеет особенно важное значение при недостаточном поступлении витамина К с пищей: сульфаниламиды и антибиотики широкого спектра действия.

## 7. У пациентов, принимающих антибиотики, находящихся на парентеральном питании без дополнительного введения витамина К, мальабсорбция, обструкция желчевыводящих путей (витамин К является жирорастворимым витамином).

## 8. Синергичное с варфарином влияние на свертывающую систему вследствие ингибирования функции тромбоцитов: антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, пенициллины в высоких дозах.

## 9. Механизм неизвестен: эритромицин, анаболические стероиды, клофибрат.

## 10. Нарушение функции печени (нарушение синтеза факторов коагуляции): хронический алкоголизм.

К лекарственным препаратам, не оказывающим влияния на эффекты варфарина, относятся: ателолол, фелодипин, антациды, ранитидин, норфлоксацин, кеторолак, напроксен, нитразепам и флуоксетин.

### 11.11. Влияние пищевых продуктов на эффекты непрямых антикоагулянтов

Причины нестабильности антикоагулянтной терапии могут быть весьма разнообразны и включают взаимодействие с другими лекарственными средствами, врожденную варфаринорезистентность, существование множества форм атипичных протромбинов, содержащих от 0 до 9 Gla-остатков с различной степенью свертывающей активности, а также от особенностей питания. В настоящее время уже разработаны специальные перечни пищевых продуктов, которые могут взаимодействовать с варфарином, влияя тем самым на антикоагулянтный эффект. Как правило, наиболее важные из них указываются в специальном паспорте, который в Великобритании, США, Германии выдается пациентам, получающим варфарин амбулаторно. Обратная связь между количеством белка, получаемого с пищей, и антикоагулянтным эффектом была впервые описана у крыс. В 1970 г. появились первые противоречивые сообщения о влиянии аскорбиновой кислоты в виде пищевой добавки на антикоагулянтный эффект варфарина. Хотя влияние на антикоагу-

лянтный эффект было дозозависимым, тем не менее не было представлено механизмов нарушения метаболизма варфарина. Высокие дозы витамина Е (более 400 МЕ/сут) усиливают активность варфарина, повышая потребность в витамине К в несколько раз. Кроме того, было продемонстрировано, что и алкоголь влияет на антикоагулянтный эффект варфарина дозозависимым способом: влияние на эффект зависит от объема и частоты потребления алкоголя. В то же время, согласно исследованиям R. O'Reilly (1981), умеренное потребление вина не влияет на стабильность антикоагулянтной терапии независимо от того, употребляется алкоголь «на голодный желудок» или во время еды.

Однако наиболее очевидным кажется влияние пищевых продуктов и пищевых добавок на эффект варфарина в зависимости от содержания в них витамина К (а точнее, филлохинона), хотя надо заметить, что в многочисленной литературе по этому поводу существует большая путаница. Возможно, это объясняется еще и тем, что утвердилось мнение, что около 50% необходимого человеческому организму витамина К он получает эндогенно, в форме менахинона, производимого кишечными бактериями. Однако эта теория не подтвердилась экспериментальными исследованиями, и в настоящее время считается, что главным источником витамина К является филлохинон. Ежедневная потребность в витамине К составляет около 1 мкг/кг массы тела. Поступающий с пищей витамин К быстро всасывается в кишечнике и транспортируется в печень в составе богатых липидами хиломикронных частиц.

Уже в 1965 г. было обнаружено, что диета может влиять на протромбиновое время. Миллиграмм по миллиграмму шел поиск дозы филлохинона, которая была бы активнее варфарина. Благодаря экспериментальным исследованиям выяснилось, что по меньшей мере 0,5 мг филлохинона могут эффективно нивелировать антикоагулянтный эффект варфаринотерапии.

В процессе участия филлохинона в цикле витамина К требуется редуктаза для восстановительных реакций, отличающаяся от других редуктаз тем, что не ингибируется варфарином. В результате образуется активный гидрохиноновый кофактор через варфариночувствительный пиридин-зависимый путь. Достаточное для осуществления такого эффекта содержание филлохинона может быть в пище, содержащей большое количество зеленых (листных) овощей, или в некоторых приправах для салатов на основе растительных масел.

Что касается продуктов для энтерального питания, то чаще всего именно у пациентов, получающих такое питание, отмечались случаи резистентности к варфаринотерапии, что было связано с высоким содержанием в них филлохинона. В последнее время, учитывая потенциально антагонистическое взаимодействие с варфарином, уровень филлохинона в этих продуктах был снижен. При длительной постоянной внутривенной инфузии липидной эмульсии развивается резистентность к варфарину. Эмульсии липидов, вводимые внутривенно, могут потенциально влиять на статус витамина К в организме и эффективность варфаринотерапии.

Исследования F. Pedersen и соавт. (1991) показали, что зеленые листовые овощи, которые содержат высокие концентрации филлохинона, снижают антикоагулянтный эффект варфарина; в то же время было отмечено, что овощи, содержащие малые количества филлохинона, не влияют на его антикоагулянтный ответ. В противоположность этим наблюдениям существовало мнение о том, что одноразовый прием средней порции зеленых листовых овощей значительного влияния на протромбиновое время не оказывает, и что филлохинон, поступающий с пищей, не влияет на антикоагулянтный эффект варфарина.

Одной из основных причин некоторого замешательства после получения таких противоречивых сведений долгое время оставались ограниченные данные относительно точного содержания филлохинона в различных продуктах. Более ранние исследования по содержанию витамина К в продуктах основывались на результатах биологических исследований, которые имели широкую вариабельность. Учитывая это обстоятельство, последние таблицы содержания филлохинона в продуктах были составлены исключительно на основе данных, полученных с использованием более чувствительного метода жидкостной хроматографии (табл. 11.4). Эти новые результаты подтвердили старые данные относительно высокого содержания филлохинона в некоторых пищевых продуктах типа зеленых листовых овощей и некоторых растительных маслах. Однако относительно содержания филлохинона в других продуктах были получены и отличные от старых данные. Так, если ранее утверждалось, что кофе, чай, печень и яйца являются богатыми источниками филлохинона, то последние исследования этого не подтвердили. Обжаренный кофе и сухой чай содержат незначительные количества филлохинона; однако бобы и свежие листья чая содержат высокие количества этого витамина. Яичный желток в среднем

содержит 2,0 мкг филлохинона на 100 г желтка, в то же время яичный белок содержит незначительное количество витамина К. Печень животного происхождения (свиная, говяжья, куриная) содержит 1–12 мкг филлохинона на 100 г печени. С другой стороны, недавний анализ более 260 наиболее употребляемых в США продуктов питания показал, что среди них много источников филлохинона, что ранее не учитывалось. Так, например, некоторые продукты, содержащие незначительные количества филлохинона в сыром виде, после производственной обработки (например, с использованием масел, богатых филлохиномом) становились дополнительными источниками витамина в пищевом рационе. Это, конечно же, вносило дополнительные трудности в процесс разработки пищевых рационов диетологами и влияло на антикоагулянтную терапию варфарином.

Таблица 11.4

## Содержание филлохинона в различных продуктах

Продукты	Филлохинон (мкг/100 г продукта)
<i>Молочнокислые продукты</i>	
Молоко:	
◆ 3,5% жирность	0,3
◆ 2% жирность	0,2
◆ нежирное	0,02
◆ 3,5% молочный порошок	2
◆ 3,5% топлёное	1
◆ 2% шоколадное	0,3
◆ конденсированное	0,4
◆ соевое	4
Йогурты:	
◆ 10% жирность, неспецифичные ароматизаторы	0,8
◆ натуральный, низкая жирность	0,3
◆ с фруктовыми ароматизаторами, низкая жирность	2
◆ с фруктовыми ароматизаторами, замороженный	0,7
Сыры:	
◆ Бри	2
◆ Чеддер	4
◆ домашний	0,4
◆ сливочный сыр	3
◆ Чеддер, датский голубой	4
◆ плавленый (американский)	3
◆ Рокфор	5
◆ Швейцарский	3
Сливки:	
◆ двойные	6
◆ половина на половину	1

Продукты	Филлохинон (мкг/100 г продукта)
Сметана	1
Заменитель замороженный	6
Яйца:	
◆ вареные	0,3
◆ жареные	7
◆ яичница-болтунья	12
◆ белок	0
◆ желток	0,9
<i>Мясо, домашняя птица и рыба</i>	
Баранина	5
Бекон	0,05
Ветчина	0
Говядина:	
◆ жареная	0,7
◆ сырой фарш	1
◆ изделия из фарша	2
◆ бифштекс	1
Говяжьи сосиски, вареные	2
Грудки индейки, жареные	0,01
Куры:	
◆ жареные грудки	0
◆ жаренные по-домашнему	4,5
◆ жареные (фаст-фуд)	1
Печень:	
◆ говяжья сырая	9
◆ говяжья жареная	3
◆ баранья сырая	7
◆ вола сырая	1
◆ кролика сырая	12
Салями	1
Свинина:	
◆ филе	0,03
◆ жареная	0
◆ отбивная	3
Сосиски	2
Телячья котлета	7
Кальмары	0,02
Креветки:	
◆ вареные	0
◆ неспецифического приготовления	0,03
Лосось красный, консервированный в воде	0,3
Макрель	5
Моллюск	0,2
Печень трески в масле	0,3
Пикша	5

Продолжение ⇨

Продолжение табл. 11.4

Продукты	Филлохинон [мкг/100 г продукта]
Рыбные палочки мороженые	7
Сардины	0,09
Треска, филе	0,01
Тунец:	
◆ консервированный в воде	0,2
◆ консервированный в масле	24
Устрицы	0,1
<i>Орехи и бобовые</i>	
Арахис сухой, жареный	0,3
Арахисовое масло	0,3
Бобы тунг	140
Бобы лимы	6
Горох	12
Горох вареный	5
Мисо, сухая	11
Морские бобы	2
Пекан	10
Свинина с бобами, консервированная	1
Семена сезама	8
Смесь орехов, исключая арахис	13
Соя:	
◆ сухая	47
◆ жареная	37
◆ тофу	2
Фасоль:	
◆ сухая	19
◆ вареная	8
◆ консервированная	4
Фисташки	70
Черные бобы	5
Чечевица	22
<i>Злаковые</i>	
Бисквитное тесто мороженое, испеченное	5
Блины	7
Вафли	0,09
Горячая сдоба:	
◆ английская	0,3
◆ черничная	25
Злаки:	
◆ хлопья отрубей	2
◆ кукурузные хлопья	0,04
◆ хлопья с фруктовым ароматом	0,2
◆ овсяные	0,8

Продукты	Филлохинон [мкг/100 г продукта]
◆ рисовые хлебцы	0,08
◆ с отрубями	2
Крекер:	
◆ масляный	13
◆ соленый	4
Кукурузный хлеб	7
Макароны вареные	0,05
Овес, неспецифического приготовления	10
Овсянка:	
◆ сухая	3
◆ приготовленная	0,4
Отруби пшеничные	10
Просо сухое	0,9
Пшеничная мука	7
Ржаная мука	0,8
Рис:	
◆ белый сырой	0,04
◆ белый приготовленный	0
◆ мука рисовая	0,04
Спагетти сухие	0,2
Хлеб:	
◆ батон белый	2
◆ батон цельнозерновой	5
◆ коричный	8
◆ мелкого помола	4
◆ ржаной	3
Яичная лапша вареная	0,09
Ячмень сухой	4
<i>Фрукты, ягоды</i>	
Абрикосы:	
◆ консервированные	5
◆ сырые	3
Авокадо с кожицей, сырое	14
Ананас:	
◆ консервированный/свежий	0,2
◆ сок	0,5
Апельсин:	
◆ с кожурой	0,05
◆ сок	0,04
Арбуз	0,3
Бананы	0,2
Виноград:	
◆ зеленый	8
◆ красный	5
◆ сок	0,3

Продукты	Филлохинон (мкг/100 г продукта)
Вишня	2
Грейпфрут:	
◆ сырой	0,02
◆ сок	0,02
Груши:	
◆ консервированные	0,4
◆ с кожурой	6
Изюм сухой	3
Инжир	3
Киви с кожурой	25
Клубника	2
Клюква:	
◆ сырая	2
◆ сок	0
◆ соус	1
Лимон с кожурой	0,2
Лимонад	0,05
Манго с кожурой	0,5
Нектарины	3
Персики консервированные	2
Слива:	
◆ зеленая	15
◆ красная	8
Тыква консервированная	16
Фруктовый коктейль консервированный	2
Черника	6
Яблоки:	
◆ без кожуры	0,7
◆ с кожурой	4
◆ сок	0,01
◆ соус в бутылках	0,6
<i>Овощи</i>	
Артишоки	14
Баклажаны:	
◆ сырые	3
◆ вареные	3
Бобы:	
◆ зеленый сырой	50
◆ зеленый мороженный	30
◆ зеленый свежий/мороженный вареный	16
Брокколи:	
◆ сырая	205
◆ мороженная	146
◆ вареная	192
Брюссельская капуста:	
◆ сырая	161
◆ верхний лист	438
◆ вареная	289

Продукты	Филлохинон (мкг/100 г продукта)
Горох:	
◆ зеленый сырой	36
◆ зеленый мороженный	24
◆ зеленый вареный	24
Горчица зеленая сырая	170
Грибы	0,02
Капуста:	
◆ белая сырая	80
◆ зеленая сырая	487
◆ красная сырая	30
◆ свежая вареная	289
Капуста, листья	817
Картофель:	
◆ вареный без кожуры	0,3
◆ жареный	6
◆ зубчатый	3
◆ печеный без кожуры	0,2
◆ печеный с кожурой	3
◆ пюре	5
◆ сладкий консервированный	4
◆ сладкий печеный	2
◆ сырой с кожурой	0,6
◆ фри	4
Квашеная капуста	19
Кресс-салат	315
Кукуруза вареная	0,3
Лук	0,1
Лук-порей	14
Морковь:	
◆ сырая	6
◆ вареная	16
◆ мороженная	7
Овощной сок	5
Огурцы:	
◆ без кожуры	2
◆ с кожурой	22
Перец:	
◆ зеленый сырой	13
◆ красный сырой	2
Ревень	4
Редис	0,3
Репка белая	0,5
Репка зеленая	251
Салат:	
◆ Айсберг и др.	123
◆ красный лист	210
◆ темно-зеленый лист	850
Салат колу-слоу (капуста + морковь)	78

Продолжение ⇨



Окончание табл. 11.4

Продукты	Филлохинон (мкг/100 г продукта)
Свекла:	
♦ сырая	2
♦ вареная	1
Сельдерей	18
Спаржа:	
♦ сырая	40
♦ свежая/мороженная вареная	80
Томаты:	
♦ красные сырые	6
♦ сок	2
♦ соус	3
♦ тушеные консервированные	2
Цветная капуста:	
♦ сырая	5
♦ вареная	15
♦ мороженная	13
Цуккини	3
Чеснок:	
♦ свежий	0,1
♦ порошок	0,7
Шпинат:	
♦ листья сырые	383
♦ листья вареные	360
<i>Масла и заправки</i>	
Арахисовое масло	1
Заправки для салата:	
♦ обычная	123
♦ обезжиренная	11
Кокосовое масло	0,4
Кукурузное масло	3
Майонез	63
Маргарин:	
♦ неспецифически приготовленный и/или масляный	51
♦ кусочками	33
Масло грецких орехов	15
Масло сезама	10
Миндальное масло	7
Оливковое масло	55
Оливковое/подсолнечное масло	28
Пальмовое масло	8
Подсолнечное масло	8
Сливочное масло	7
Соевое масло	193
<i>Смешанные продукты, готовые блюда</i>	
Гамбургер, четверть фунта, фаст-фуд	4

Продукты	Филлохинон (мкг/100 г продукта)
Говядина:	
♦ бефстроганов	2
♦ тушеная с овощами	5
Замороженная еда:	
♦ индейка с заправкой	5
♦ стейк	2
Лазанья с мясом домашняя	5
Макароны с сыром	5
Мясной рулет домашний	9
Пицца:	
♦ сырная	4
♦ сыр и пепперони	4
Рыбный бутерброд на булочке, фаст-фуд	17
Хот-дог	4
Цыпленок	3
Яйцо, сыр, ветчина на булочке, фаст-фуд	4
Супы:	
♦ говяжий	0,9
♦ грибной с молоком	2
♦ куриная лапша	0,1
♦ овощной с говядиной	0,6
♦ сливочный с моллюском	0,3
♦ томатный	2
Спагетти с томатным соусом и фрикадельками	6
<i>Десерты</i>	
Желатиновая заправка	0,02
Заварной крем	0
Карамель	2
Мороженое ванильное сливочное	0,5
Мороженое молочное ванильное	2
Печенье:	
♦ сахарное	11
♦ сэндвич со сливками	9
♦ шоколадное	10
Пирог:	
♦ тыквенный	10
♦ яблочный	11
Пончики	10
Сладкий рулет (датский)	11
Торты:	
♦ Ангел домашний	0
♦ Желтый или белый мороженный	9
♦ Шоколадный	6
♦ Шоколадный с мороженым	13
Фруктовый щербет	0,7



Продукты	Филлохинон (мкг/100 г продукта)
Шоколад	0,4
Шоколадный пудинг	4
<i>Напитки</i>	
Вино красное или белое	0
Виски	0
Вода	0
Газированные напитки	0
Джинджер эль:	
◆ диетический	0
◆ обычный	0,01
Кола:	
◆ диетическая	0
◆ обычная	0
Кофе:	
◆ без кофеина	0,02
◆ натуральный	0
Мартини	0
Пиво	0
Саке	0
Фруктовые напитки:	
◆ из порошка	0
◆ консервированные	0,02
Чай:	
◆ зеленый	964
◆ черный	342
<i>Приправы и подслащивающие вещества</i>	
Ванильный сахар	0
Горчица желтая	2
Горчица сухая	1
Картофельные чипсы	12
Коричневый соус домашний	0,3
Кукурузные чипсы	7
Мед	0,01
Огуречный рассол	21
Оливки черные	1
Острый соус	3
Попкорн	20
Разрыхлитель	0
Сахар белый	0
Сироп для блинов	0
Соевый соус	0,02
Соль	0,01
Соус барбекю	3
Фруктовая пастила	0,3

Продукты	Филлохинон (мкг/100 г продукта)
Фруктовое желе	7
Экстракт лимона или миндаля	0

Снижение всасывания витамина К, связанное с состоянием мальабсорбции жиров, потенцирует эффект варфарина. Такой же феномен наблюдается и у пациентов, получающих мало витамина К с пищей, что аггравировается одновременным приемом антибиотиков и внутривенной инфузией жидкостей без добавления филлохинона.

Хотя печень животного происхождения не является богатым источником филлохинона, удаление печени из рациона способствует усилению антикоагулянтного эффекта варфарина. Возможно, такой результат связан с тем, что из рациона удаляются и другие, богатые филлохиноном продукты, а также с отсутствием полного диетического анализа и данных о содержании менахинона в печени животных. Эти обстоятельства усложняют подтверждение существования взаимосвязи между приемом продуктов из печени и антикоагулянтным ответом на прием варфарина.

Отдельный интерес представляют клинические наблюдения взаимодействия филлохинон—варфарин у пациентов, получающих пищевые добавки и специальные диеты, часто назначаемые пациентами самостоятельно без ведома врачей. В большинстве случаев подобный антагонизм возникает, когда пациенты, соблюдая диету для снижения массы тела, начинают в больших количествах употреблять зеленые листовые овощи (шпинат, брокколи и пр.). В литературе описан случай, когда женщина получала, сама того не зная, энтеральное питание, богатое филлохиноном, в магазине здоровой пищи, что первоначально было упущено из виду, в том числе и врачом, который назначил пациентке варфарин. Аналогичный случай взаимодействия пища—лекарство был описан у пациента, который, прочитав о пользе витамина Е в популярном журнале, наряду с варфарином стал принимать мегадозы витамина Е.

Учитывая все большую популярность пищевых добавок в профилактике и лечении различных патологических состояний, при назначении антикоагулянтной терапии необходимо учитывать возможное лекарственное взаимодействие. Кроме того, следует признать, что многие пациенты, получающие антикоагулянтную терапию, часто соблюдают и ограничительные диеты в связи с наличием сердечно-со-

судистых заболеваний. Изменение образа питания при этом прежде всего подразумевает уменьшение жиров в рационе и включение свежих овощей. Такие изменения диеты могут влиять на успешность антикоагулянтной терапии. Успешность антикоагулянтной терапии варфарином, таким образом, в значительной мере зависит от контроля пищевого рациона и учета содержания в пищевых продуктах и пищевых добавках витамина К.

Важно помнить о том, что при одновременном с варфарином применении других лекарственных препаратов, биологических добавок или при изменении обычного пищевого рациона необходим учет возможного влияния этих факторов на степень антикоагуляции и более частый контроль МНО.

### 11.12. Показания к применению непрямых антикоагулянтов

Являясь наиболее удачным и широко распространенным ОАК, варфарин служит препаратом выбора при необходимости длительной антикоагулянтной терапии, поскольку: а) обладает достаточным противотромботическим эффектом; б) принимается перорально; в) препарат дешев.

С нашей точки зрения, препарат следует назначать в «холодном» периоде с целью первичной и вторичной профилактики тромбозов, тогда как в острых ситуациях (при острых тромбозах, ТЭЛА, инфаркте миокарда и пр.), безусловно, предпочтение отдается нефракционированному гепарину и НМГ.

Круг клинических состояний и заболеваний, когда необходима длительная антикоагулянтная профилактика, достаточно широк:

- ◆ первичная и вторичная профилактика венозных тромбозмболических осложнений;
- ◆ профилактика и лечение артериальных тромбозов в группах высокого риска (при фибрилляции предсердий, искусственных клапанах сердца и заболеваниях клапанного аппарата сердца);
- ◆ профилактика тромбозмболических осложнений при онкологических заболеваниях;
- ◆ вторичная профилактика инфаркта миокарда.

#### 11.12.1. Оптимальный уровень антикоагуляции

Большинство рекомендаций по дозированию варфарина в настоящее время подразумевает достижение интервала МНО = 2,0–3,0 (это менее интенсивный режим, чем рекомендовалось ранее). Такой режим со-

пряжен с меньшим риском геморрагических осложнений, однако также эффективен для предотвращения тромбозмболий, как и более интенсивная антикоагуляция (целевое МНО — 2,5–3,5). Более интенсивный режим варфаринотерапии рекомендуется для пациентов с высоким риском тромбозмболизма — МНО = 2,5–3,5. К группе высокого риска в основном относятся пациенты с протезированными клапанами сердца, фибрилляцией предсердий, рецидивирующими тромбозами при АФС. Однако относительно уровня антикоагуляции у пациентов с искусственными клапанами сердца до сих пор существуют разногласия. Так, в США пациентам с искусственными клапанами принято назначать варфарин с поддержанием МНО на уровне 2,0–3,0. Эти рекомендации основаны на результатах рандомизированного исследования А. Turpie и соавт. (1988), подтвердившего эффективность и безопасность такого режима у пациентов с искусственными клапанами. В то же время, согласно европейским рекомендациям, у данной группы пациентов необходимо добиваться более высокого уровня МНО (2,5–3,5).

Низкие фиксированные дозы варфарина (1 мг/сут) являются менее эффективными у пациентов со средним и высоким риском тромбозмболических осложнений по сравнению с традиционной терапией варфарином под контролем МНО (целевое значение — 2,0–3,0) [Ansell et al., 2004]. Неясной остается эффективность низких фиксированных доз варфарина у пациентов с низким риском тромбозмболий. Эффективность такого режима была показана лишь для пациентов с онкологическими заболеваниями и постоянным внутривенным катетером для профилактики тромбоза вен верхних конечностей [Bern et al., 1990].

Таким образом, режим терапии варфарином с поддержанием МНО на уровне 2,0–3,0 является оптимальным при многих, но не при всех клинических ситуациях. Возможным исключением является острый инфаркт миокарда, когда более эффективным может оказаться режим с поддержанием МНО на уровне 3,0–4,0, и первичная профилактика инфаркта миокарда у пациентов с высоким риском (целевое МНО — 1,3–1,8) [Ansell et al., 2004]. При длительной профилактике рецидива тромбозмболических осложнений эффективными могут быть меньшие дозы варфарина (целевое МНО — 1,5–2,0), однако в первые 6 мес. терапии необходимо придерживаться традиционного уровня антикоагуляции [Ridker et al., 2003]. Однако, по данным другого исследования, такая тактика связана

с увеличением риска тромбозмболических осложнений [Keaton et al., 2003].

У пациентов с АФС для профилактики ВТЭ рекомендуемое целевое значение МНО также составляет 2,0–3,0. Однако при рецидивирующих тромбозмболических осложнениях, несмотря на прием варфарина в терапевтических дозах, или при наличии дополнительных факторов риска ВТЭ целевое МНО должно составлять в среднем 3,0 (2,5–3,5).

### 11.12.2. Подбор дозы варфарина

Начальная доза варфарина может колебаться от 5 до 10 мг/сут. Преимущества какой-то определенной начальной дозы варфарина неизвестны. Так, по данным М. Crowther и соавт. (1999), при применении варфарина в начальной дозе 5 мг/сут уровень МНО более 2 достигается в течение 4–5 дней терапии, при этом с меньшей частотой, чем при применении начальной дозы варфарина в 10 мг/сут, развивается избыточная антикоагуляция. В то же время, согласно исследованию М. Kovacs и соавт. (2003), при применении начальной дозы варфарина равной 10 мг/сут терапевтического уровня МНО удается достигнуть в среднем на 1,4 дня раньше при отсутствии геморрагических осложнений.

Таким образом, выбор начальной дозы варфарина должен быть основан на анализе каждой клинической ситуации в отдельности. Например, у пациентов с мерцательной аритмией непрямые антикоагулянты могут назначаться амбулаторно, начиная с небольших доз (4–5 мг/сут). Кроме того, низкие начальные дозы варфарина могут быть рекомендованы пожилым пациентам (старше 60 лет), у которых клиренс варфарина замедлен, а также пациентам с заболеваниями печени, хронической сердечной недостаточностью, при высоком риске кровотечений. В связи с повышенным риском геморрагических осложнений у таких пациентов рекомендуется поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона, тщательно оценивать МНО, более часто корректировать терапию и постоянно оценивать соотношение пользы и риска применения ОАК.

При необходимости достижения быстрого антикоагулянтного эффекта в первые несколько дней варфарин нужно «прикрыть» гепаринотерапией. Такая же тактика необходима и у пациентов с дефицитом протеина С во избежание возможной гиперкоагуляции в начале применения варфарина вследствие резкого падения уровня протеина С.

Начальная доза варфарина применяется в течение 2 первых дней терапии, далее доза подбирается в зависимости от значений МНО, которое определяется ежедневно после приема второй или третьей дозы варфарина, пока не удастся достигнуть стабильных значений (больше 2) в течение как минимум 48 ч. Если назначается гепарин, то АЧТВ через 6 ч должно удлиниться в 1,5–2 раза. При достижении стабильных значений МНО можно отменить гепаринотерапию (но не ранее чем через 4 дня). Далее в течение 1–2 нед. МНО должно определяться 2–3 раза в неделю, а далее — в зависимости от колебаний его значений. По достижении стабильных значений МНО контроль терапии рекомендуется проводить не реже одного раза в месяц. Если же имеются трудности со стабильным ответом («плавающее» МНО), то, конечно, необходим более частый контроль и более тщательное выяснение возможных причин (заболевания печени, диета, потребление алкоголя в больших дозах, использование параллельно других лекарств без ведома врача, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов и др.). Более частый контроль необходим пациентам при назначении и отмене других лекарственных препаратов, острых заболеваниях, при изменении режима питания. Для контроля терапии необходимо использовать только МНО (но не протромбиновый индекс!!!). Алгоритм подбора дозы варфарина в начале терапии в зависимости от МНО приведен в табл. 11.5.

По достижении стабильного МНО назначается определенная (подобранная) доза варфарина один раз в день. Для каждого пациента рассчитывается недельная доза варфарина, которая делится на 7 дней. Возможно как применение равных доз варфарина ежедневно (таблетка варфарина дробится), так и чередование доз приема, например 2,5 и 5 мг через день, или по иной схеме в зависимости от недельной дозы. Необходимо снабдить пациента специальным антикоагулянтным календарем, где он сможет отмечать по датам количество принимаемых таблеток и значение МНО.

### 11.12.3. Определение длительности терапии непрямыми антикоагулянтами

Продолжительность терапии ОАК зависит от клинической ситуации и степени риска тромбозмболических осложнений.

Эмпирически ранее назначалась терапия ОАК в течение 3 мес. после первого эпизода проксимального ТГВ. Позже появились взаимоисключающие

Таблица 11.5

Номограмма для расчета начальной дозы варфарина  
[Goodnight et al., 2001]

День	МНО	Доза, мг
1-й	Исходное МНО	5,0
2-й	< 1,5	5,0
	1,5–1,9	2,5
	2,0–3,0	1,0–2,5
	> 3,0	0,0
3-й	< 1,5	5,0–10,0
	1,5–1,9	2,5–5,0
	2,0–3,0	0,0–2,5
	> 3,0	0,0
4-й	< 1,5	10,0
	1,5–1,9	7,5–10,0
	2,0–3,0	0,0–5,0
	> 3,0	0,0
5-й	< 1,5	10,0
	1,5–1,9	7,5–10,0
	2,0–3,0	0,0–5,0
	> 3,0	0,0
6-й	< 1,5	7,5–12,5
	1,5–1,9	5,0–10,0
	2,0–3,0	0,0–7,5
	> 3,0	0,0

данные исследований, согласно которым 3 мес. — недостаточный срок, и предполагалось его увеличить до 6 мес., и наоборот, что 6 нед. — достаточный период для предотвращения рецидивов тромбоземболизма. Вероятно, такие разночтения объясняются неучетом других факторов риска рецидива тромбоза и/или тромбоземболии. В частности, не всегда учитывается, какие факторы риска тромбоза присутствуют перманентно (например, генетически обусловленная тромбофилия, в том числе комбинированные формы; злокачественные новообразования), а какие — временно (переломы крупных трубчатых костей, костей таза, артропластика и пр.). Логично, что в случае наличия временных факторов риска антикоагулянтная первичная или вторичная профилактика тромбоземболизма может быть относительно непродолжительной.

Благодаря открытию в последние годы новых наиболее распространенных причин тромбозов на сегодняшний день появилась возможность лучше оценивать наличие факторов риска венозного и артериального тромбоземболизма.

Хотя, как уже указывалось, оптимальная продолжительность антикоагулянтной терапии варфарином для пациентов с ТГВ и ТЭЛА не установлена, в клини-

ческой практике для решения этого вопроса следует учитывать следующие факторы:

- ◆ количество тромботических эпизодов в анамнезе;
- ◆ обратимость факторов риска;
- ◆ степень лизиса тромба (тромбозембола);
- ◆ риск кровотечений.

Пациенты с преходящими факторами риска обычно получают антикоагулянтную терапию варфарином в течение 3 мес. У пациентов с эпизодом тромбоза в анамнезе риск рецидива после второго эпизода достаточно высок, поэтому терапия в этих случаях (если не выявлена генетическая природа тромбофилии или циркуляция АФА) должна продолжаться по крайней мере до тех пор, пока тромб или тромбозембол полностью не лизируется согласно данным УЗИ или сканирования легких с интервалом 3 и 6 мес.

Кроме того, продолжительность варфаринотерапии может по объективным причинам уменьшаться вследствие высокого риска геморрагических осложнений у некоторых пациентов.

Длительная терапия более 3–6 мес. необходима:

- ◆ у пациентов с рецидивирующими тромбозами (более чем 1 эпизод возвратного тромбоза);
- ◆ у пациентов с наличием постоянных факторов риска тромбоземболизма (генетические формы тромбофилии — дефицит АТ III, протеина С, FV Leiden, мутации протромбина, АФА, комбинированные формы тромбофилии, злокачественные новообразования, тромбоземболическая легочная гипертензия и т.д.).

У пациентов с идиопатическими тромбозами, особенно в возрасте моложе 50 лет, а также в случае наличия семейного тромбофилического анамнеза в первую очередь необходимо проведение исследований на предмет наследственно обусловленных нарушений, предрасполагающих к тромбозу, и циркуляции АФА.

В таких случаях терапия варфарином может продолжаться неопределенно долго (в зависимости от клинической ситуации и наличия маркеров тромбофилии), а в ряде случаев (особенно у пациентов с рецидивирующими тромбозами и церебральным эмболизмом) — пожизненно. Пожизненная антикоагулянтная профилактика варфарином необходима и у пациентов с протезированными клапанами сердца, а также у пациентов с фибрилляцией предсердий. В настоящее время обсуждается возможность применения перманентной антикоагулянтной профилактики у больных злокачественными новообразованиями, поскольку это позволит не только снизить

риск тромбоземболических осложнений и преждевременной смерти от них, но и продлить жизнь за счет антиканцерогенного (антиметастатического) эффекта варфарина.

Терапия ОАК требует от врача не только знаний патогенеза и клинических проявлений тромбоземболизма, но также фармакодинамики и фармакокинетики антагонистов витамина К. Кроме того, необходимо тщательное изучение всех аспектов жизни пациента, которые могут влиять на эффективность терапии или быть причиной побочных явлений.

Помимо прочего, существует этическая сторона общения с пациентами, поскольку их надо должным образом подготовить к необходимости применения ОАК и рассказать о возможных побочных эффектах. При этом должны быть разъяснены следующие вопросы:

- ◆ инструкции относительно малых геморрагий (при бритье, чистке зубов и пр.);
- ◆ инструкции относительно симптомов геморрагий (малых и больших);
- ◆ инструкции относительно того, когда и кому звонить;
- ◆ инструкции по активному образу жизни (спорт поощряется, за исключением травматических видов — борьба, бокс и пр.);
- ◆ инструкции по питанию и потреблению алкоголя;
- ◆ механизм действия препарата (на популярном уровне);
- ◆ необходимость регулярного контроля дозы;
- ◆ необходимость согласования с лечащим врачом дополнительного применения других лекарственных средств;
- ◆ необходимость сообщения о падениях, повреждениях и кровотечениях;
- ◆ обязательное предупреждение о контрацепции и обсуждение с лечащим врачом вопросов замены терапии при планировании беременности;
- ◆ показания к антикоагуляции.

Добиться более регулярного контроля антикоагулянтной терапии и приверженности к лечению можно при помощи портативных приборов для определения МНО в домашних условиях, которые были созданы более 15 лет назад и теперь стали доступны и на нашем рынке.

Кроме того, появились компьютерные программы, позволяющие корректировать дозу ОАК в соответствии со значениями МНО. Хотя компьютерные программы отличаются друг от друга, в целом они

позволяют определить адекватность дозы ОАК, улучшить контроль антикоагулянтной терапии и продлить время терапевтического диапазона.

### 11.13. Противопоказания к применению непрямых антикоагулянтов

Неумелое назначение варфаринотерапии порой может принести больший вред, чем отсутствие оной. Поэтому важно еще до начала терапии выявить возможные противопоказания к ней.

Противопоказаниями к терапии ОАК являются функциональные или анатомические нарушения, которые могут увеличить частоту или выраженность кровотечений.

Некоторые противопоказания являются абсолютными (например, недавно проведенная нейрохирургическая операция), но большинство противопоказаний являются относительными, и в таких случаях следует оценить и сопоставить риск развития кровотечения и вероятность положительных результатов от лечения. Поэтому, прежде чем назначать длительную антикоагулянтную терапию ОАК, необходимо выявление наличия противопоказаний и принятие решения о том, обладает ли больной достаточным интеллектом и чувством ответственности для проведения этого вида терапии. Основные часто встречающиеся противопоказания к этому лечению приведены в табл. 11.6.

### 11.14. Тактика по ведению пациентов с чрезмерно высокими значениями МНО и с геморрагическими осложнениями

Более чем у половины больных, у которых во время антикоагулянтной терапии открылось кровотечение, имеются дополнительные причины геморрагических осложнений. Таким образом, необходимо попытаться выявить основное нарушение, особенно в тех случаях, когда наблюдается кровотечение из желудочно-кишечного тракта или из органов малого таза у женщины.

Если МНО находится в пределах терапевтической нормы, и не было выявлено никакого нарушения, которое могло бы объяснить природу кровотечения, следует провести тесты, исследующие внутренний путь свертывания крови, так как геморрагия может быть вызвана низкими уровнями активности фактора IX (табл. 11.7). В тех случаях, когда МНО находится за пределами нормы, следует изучить возможную

Таблица 11.6

## Противопоказания к применению оральных антикоагулянтов

Система органов	Противопоказания
Общие	Гиперчувствительность Недостаточный интеллект Психические заболевания Алкоголизм Преклонный возраст Другие состояния, связанные с трудностью контроля антикоагуляции Беременность, особенно I триместр (с 6-й по 13-ю неделю) и вторая половина III триместра
Сердечно-сосудистая система	Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия Аневризма аорты Инфекционный эндокардит Острый перикардит
ЖКТ	Язва желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения Тяжелые заболевания печени Недавно проведенная биопсия печени Неспецифический язвенный колит Опухоли ЖКТ
Почки	Тяжелая почечная недостаточность Недавно проведенная биопсия почек
ЦНС	Недавно перенесенный неэмболический инсульт Недавно перенесенная операция на головном, спинном мозге, сетчатке
Система гемостаза	Геморрагические диатезы

Таблица 11.7

## Тактика ведения пациентов при превышении терапевтических значений МНО и/или развитии кровотечений

МНО/геморрагические осложнения	Тактика
Выше верхней терапевтической границы, но меньше 5, клинически значимые кровотечения отсутствуют	Уменьшение дозы или пропуск одного приема с возобновлением в более низкой дозе при достижении терапевтического уровня МНО, более частый мониторинг. При незначительном превышении терапевтического уровня МНО — более частый мониторинг без снижения дозы
МНО = 5–9 без клинически значимых кровотечений	Пропуск одного или двух приемов с возобновлением в более низкой дозе при достижении терапевтического уровня МНО, более частый мониторинг. При высоком риске кровотечений пропустить 1 прием, витамин К <sub>1</sub> перорально (не более 5 мг). При необходимости быстрого устранения эффекта (оперативное вмешательство) — витамин К <sub>1</sub> (2–4 мг перорально) с расчетом, что МНО снизится до терапевтических значений в течение суток. При отсутствии эффекта — дополнительно 1–2 мг витамина К <sub>1</sub> перорально
МНО более 9 при отсутствии клинически значимых кровотечений	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К <sub>1</sub> (5–10 мг перорально), при необходимости — повторный прием витамина К <sub>1</sub> при отсутствии снижения МНО в течение 24–48 ч. Более частый контроль МНО. Возобновление приема варфарина в более низкой дозе при достижении терапевтического уровня МНО
Тяжелое кровотечение при любом значении МНО	Прекратить прием варфарина, ввести витамин К <sub>1</sub> (10 мг в/в медленно). В зависимости от тяжести кровотечения возможно применение свежезамороженной плазмы, концентрата протромбиназного комплекса, рекомбинантного фактора VIIa. Повторное введение витамина К <sub>1</sub> возможно через 12 ч под контролем МНО



роль предрасполагающих факторов, таких как медикаментозные взаимодействия или сопутствующие заболевания.

Лечение геморрагических осложнений ОАК прежде всего зависит от степени кровотечения. В тех случаях, когда необходима быстрая инверсия антикоагулянтного эффекта, возможно назначение витамина К внутривенно, а также трансфузия белкового комплекса. Следует заметить, что такая же терапия рекомендуется и пациентам с геморрагическим синдромом, не получающим антикоагулянты (страдающим заболеваниями печени, дефицитом витамина К или гемофилией В).

В случаях передозировки ОАК, в отсутствие кровотечения, обычно достаточно временной отмены препарата на 2–3 дня или снижения дозы ОАК. Если же уровень МНО значительно повышен и составляет 5–9, необходимо назначение низких доз витамина К (1–2,5 мг). При значениях МНО больше 9 доза витамина К<sub>1</sub> должна составлять не менее 5 мг.

При кровотечениях малой интенсивности, помимо отмены антикоагулянта, дополнительно необходимо назначение витамина К (1–5 мг), способствующего укорочению ПВ в течение нескольких часов (примерно 8 ч). При массивных кровотечениях, особенно угрожающих жизни, или в urgentных ситуациях, когда необходимо хирургическое вмешательство, доза витамина К должна составлять не менее 10–20 мг, кроме того, дополнительно необходима трансфузия концентрата протромбинового комплекса для быстрой нормализации коагуляции.

По сравнению с концентратом протромбинового комплекса, свежемороженая плазма менее эффективна для купирования кровотечения у пациентов, получающих ОАК. Более того, она реже рекомендуется и из-за того, что менее стандартизирована по содержанию факторов свертывания, а кроме того, может быть причиной перегрузки объемом, в особенности у кардиальных больных.

Однако при назначении концентрата факторов протромбиназного комплекса (особенно повторном) следует помнить и о риске рецидива тромбоэмболии. Возможно, оправдано наряду с концентратом факторов протромбиназного комплекса введение ультранизких доз гепарина, которые не увеличивают геморрагическую тенденцию, но позволяют избежать рецидивов тромбоэмболизма у пациентов из группы высокого риска в связи с основным заболеванием (искусственные клапаны сердца, фибрилляция предсердий и пр.).

При назначении витамина К необходимо также учитывать, что доза более 10 мг может привести к бы-

строму снижению МНО ниже терапевтического уровня и к формированию состояния резистентности организма к антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К на срок, примерно равный одной неделе. В то же время 5 мг витамина К такого эффекта не вызывают. Возможный риск анафилактических реакций при внутривенном введении витамина К<sub>1</sub> можно снизить за счет медленной инфузии препарата. Ответ на введение витамина К<sub>1</sub> является менее предсказуемым и может быть отсрочен во времени, следовательно, подкожное введение не рекомендуется.

При выявлении значений МНО, превышающих терапевтические, или при развитии геморрагических осложнений в последующем, после восстановления нормальных значений МНО, рекомендуется снижение дозы варфарина и более частый контроль терапии.

### **11.15. Тактика ведения пациентов, принимающих оральные антикоагулянты, при необходимости проведения инвазивных процедур**

Определенные трудности представляет ведение пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, при возникновении необходимости в проведении оперативных вмешательств. С одной стороны, прием антикоагулянтов сопряжен с высоким риском кровотечений во время инвазивных процедур, с другой стороны, отмена антикоагулянтов в условиях дополнительного повышения риска тромбозов в связи с операцией может спровоцировать развитие тромбоэмболических осложнений.

В зависимости от степени риска тромбоэмболических осложнений возможна следующая тактика ведения таких пациентов: отмена варфарина и проведение вмешательства при снижении МНО до безопасных значений, в пред- и послеоперационном периоде для «прикрытия» назначать НГ или, предпочтительно, НМГ (табл. 11.8). При стоматологических процедурах, как правило, достаточно местных кровоостанавливающих средств (аминокапроновая, транексамовая кислоты).

### **11.16. Возможности применения непрямых антикоагулянтов в акушерской практике**

Учитывая, что беременность является состоянием, физиологически сопровождающимся гиперкоагуляцией и повышающим риск тромботических осложнений в среднем в 5–6 раз, венозный и артери-



Таблица 11.8

**Тактика ведения пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты,  
при необходимости оперативного вмешательства**

Клиническая ситуация	Тактика
Низкий риск ВТЭ (отсутствие эпизодов ВТЭ в течение последних 3 мес., фибрилляция предсердий без инсультов в анамнезе и при отсутствии других факторов риска, створчатый клапан в аортальной позиции)	Прекратить прием варфарина за 4 дня до вмешательства. В послеоперационном периоде возобновить прием варфарина, перекрыв его низкими дозами НГ (5000 ЕД подкожно) или профилактическими дозами НМГ
Средний риск ВТЭ	Прекратить прием варфарина за 4 дня до вмешательства. Добиться снижения МНО. За 2 дня до операции назначить НГ (5000 ЕД подкожно) или профилактические дозы НМГ. В послеоперационном периоде возобновить прием НГ/НМГ и варфарина. Возможно по показаниям применение более высоких доз НГ/НМГ
Высокий риск ВТЭ (эпизод ВТЭ в последние 3 мес., механические клапаны в митральной позиции, механические клапаны старого образца — шаровые)	Прекратить прием варфарина за 4 дня до вмешательства. Добиться снижения МНО до нормы. За 2 дня до операции назначить высокие дозы НГ/НМГ. Возможно применение постоянной внутривенной инфузии НГ с отменой препарата за 5 ч до вмешательства или подкожное применение НГ/НМГ с отменой за 12–24 ч до вмешательства. В послеоперационном периоде возобновить прием НГ/НМГ и варфарина
Низкий риск кровотечений	Возможно продолжение терапии варфарином во время вмешательства (целевое МНО — 1,3–1,5). Безопасность данного режима подтверждена рандомизированными исследованиями в гинекологии и ортопедии. Дозу варфарина снизить за 4–5 ч до вмешательства, после операции можно возобновить прием варфарина в прежней дозе, а также использовать «прикрытие» низкими дозами НГ (5000 ЕД) или НМГ

альный тромбоэмболизм являются серьезными проблемами, с которыми сталкиваются акушеры. Следует отметить, что если за последние 30 лет материнская смертность значительно снизилась в развитых странах в основном за счет таких составляющих, как кровотечения и сепсис, тромбоэмболические осложнения заняли в структуре материнской смертности 1–2-е место. По-видимому, в первую очередь это связано с меньшей предсказуемостью тромбоэмболических осложнений, так как диагностика протромботических состояний и тромбозов глубоких вен далеко не всегда доступна, и большинство акушеров слабо ориентируются в этих вопросах. Поэтому часто фатальные тромбоэмболии являются неожиданностью, омрачающей не только послеродовой, но и дородовой период.

Профилактика тромбоэмболических осложнений во время беременности ставит специальные проблемы: во-первых, необходимо дородовое консультирование и выделение групп риска по развитию тромбоэмболических осложнений; во-вторых, важно вовремя диагностировать свершившийся тромбоз или тромбоэмболию; в третьих, ведение беременности требует постоянного лабораторного и клиниче-

ского мониторинга и адекватной противотромботической профилактики — эффективной и безопасной для матери и плода.

Благодаря открытиям в области клинической гемостазиологии, в последние годы появилась возможность более тщательно формировать группы риска, которые значительно расширились (рецидивирующие тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе, АФС, мутация FV Leiden, мутация протромбина, дефекты фибринолиза, искусственные клапаны сердца и пр.).

Как уже указывалось, оптимальный противотромботический препарат во время беременности должен быть достаточно эффективным и безопасным для плода. Это изначально должно подразумевать противопоказание к применению варфарина и других ОАК и показания к антикоагуляции гепарином (в настоящее время появилась возможность применения низкомолекулярных гепаринов), поскольку хорошо известно, что ОАК обладают тератогенным и эмбриотоксическим эффектами.

Однако место ОАК в ведении беременных с высоким риском тромбоэмболических осложнений в последние годы все еще спорный вопрос, поскольку, во-первых, беременные с искусственными клапанами

сердца все еще получают ОАК в определенные периоды беременности, так как требуют эффективной антикоагуляции в связи с высоким риском артериальных тромбоэмболических явлений; во-вторых, вопросы эмбриотоксичности и тератогенности варфарина изучаются более подробно, что, возможно, позволит найти форму и время применения ОАК во время беременности; в третьих, бесспорно, соглашаясь с тем, что при наличии гепарина (и в особенности НМГ) нет необходимости в использовании производных кумарина у беременных, следует заметить, что в редких случаях противопоказаний к применению гепарина (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, остеопороз) единственной альтернативой остаются ОАК.

В связи с этими обстоятельствами имеет смысл рассмотреть эффекты варфарина и клинико-лабораторные особенности его мониторинга во время беременности.

Большое преимущество варфарина состоит, безусловно, в том, что его можно применять перорально, однако существенным недостатком является то, что он проникает через плаценту и оказывает неблагоприятный тератогенный эффект в I триместре, а также увеличивает риск геморрагических осложнений как у матери, так и у плода в конце беременности и в особенности во время родов.

Другая опасность, которая может подстергивать беременную, находящуюся на варфаринотерапии, — urgentные акушерские ситуации, в частности ПОНРП, которая может привести к смертельному кровотечению и гибели плода. Кроме того, в подобных ситуациях необходимо экстренное кесарево сечение, а (за исключением концентрата факторов протромбинового комплекса) восстановить быстро уровень ВКЗ факторов и полноценный гемостаз с помощью других методов невозможно (у витамина К отсроченный эффект — несколько часов; свежзамороженная плазма может быть необходима в больших количествах для восстановления достаточного уровня факторов свертывания, что может вызвать перегрузку объемом, учитывая, что объем циркулирующей крови (ОЦК) у беременных повышен). Кроме того, такое лечение не будет эффективно из-за большого дефицита ВКЗ факторов у плода. Это объясняется тем, что уровень ВКЗ факторов возвращается к нормальному только через 7–9 дней после того, как мать прекратила принимать варфарин.

Однако, даже если исход urgentной ситуации успешный, после операции кесарева сечения может понадобиться возврат к антикоагулянтной терапии

с целью профилактики тромбоэмболизма. Здесь также могут быть трудности. Так, если для инверсии эффекта варфаринизации применялись высокие дозы витамина К, то в течение нескольких последующих дней развивается резистентность к нему.

Неблагоприятные эффекты на плод связаны с тем, что ОАК проникают через плаценту и способствуют развитию характерной эмбриопатии, аномалий ЦНС и кровотечений плода. Кроме того, повышается риск преждевременных родов и антенатальной гибели плода в результате дефекта гемостатической функции у плода и матери, ведущего к кровотечениям в области плаценты и, как следствие, к ПОНРП.

Установлено, что тератогенные нарушения носят определенный характер, но встречаются в первом триместре с разной частотой. Наиболее часто развивается синдром, характеризующийся патологическим развитием аномального остеогенеза и хрящевой ткани — *Chondrodysplasia punctata* — хотя это не единственная мальформация, характерная для варфарина. Существует мнение, что фениндион вызывает тератогенные эффекты реже, чем варфарин, однако все еще нет достоверных данных, подтверждающих эту гипотезу. Механизм нарушений остеогенеза связан с подавлением  $\gamma$ -карбоксилирования остеокальцина — основного белка костной ткани, синтезируемого остеокластами, о чем свидетельствуют данные экспериментов на крысах. Относительно же высокое содержание в норме остеокальцина в околоплодных водах свидетельствует о гораздо более быстрой минерализации костей у плода, чем у взрослых. Поэтому подавление  $\gamma$ -карбоксилирования так неблагоприятно влияет на плод. Кумарин-индуцированная эмбриопатия включает назальную гипоплазию, гипертелоризм, а также эпифизарные аномалии, обнаруживаемые в позвоночнике, стопах, бедренной кости и пятке, в период новорожденности и детства, которые с возрастом исчезают. Другие скелетные аномалии включают брахидактилию («паучьи пальцы»), гипоплазию конечных фаланг, лучевую девиацию пальцев, аномалии черепа и кифосколиоз. Перечисленные аномалии, как правило, описываются в случаях длительной экспозиции *in utero* оральных антикоагулянтов в I триместре. Скелетные аномалии могут сопровождаться атрофией зрительных нервов, микроцефалией и в некоторых случаях олигофренией: до сих пор, однако, эти проявления являются результатом микрогеморрагий в ткань мозга скорее во II и III триместрах, чем в I триместре.

Более редки сообщения в мировой литературе о других врожденных пороках — полидактилии, не-

зарощенном боталловом протоке, затылочном менингомиелоцеле, гидроцефалии, контрактуре локтей, макроглоссии, диафрагмальной грыже и аномалиях мочевого тракта. Однако достоверно не известно, являются ли эти пороки следствием варфаринотерапии.

Истинную частоту варфариновой эмбриопатии установить достаточно сложно, поскольку большинство литературных обзоров ретроспективны. Точная частота эмбриопатических эффектов варфарина не изучена и составляет, по данным разных авторов, от 1,3 до 7,4% [Chan et al., 2000; Frewin et al., 1986]. При этом возможна недооценка тератогенного эффекта варфарина, так как в большинстве исследований не проводилось оценки результатов патологоанатомического исследования погибших плодов. В проспективном исследовании дефекты лица были выявлены у 29% подростков, матери которых принимали варфарин [Srivastava et al., 2002], а в двух недавних ретроспективных исследованиях деформация скелета и назальная гипоплазия были обнаружены у 10% детей [Salder et al., 2000; Iturbe-Alesio et al., 1986]. Длительное наблюдение за детьми, матери которых принимали непрямые антикоагулянты в течение беременности, показало, что у таких детей повышен риск развития минимальной неврологической дисфункции и отмечается снижение интеллекта [Wesseling et al., 2001].

Однако обращает на себя внимание и тот факт, что наибольшее число сообщений о варфариновой эмбриопатии приводится исследователями из Северной Америки и по времени приходится как раз на тот период, когда вследствие введения новых коммерческих (менее чувствительных) тромбопластинов для контроля ПВ у пациенток, получающих варфарин, большинство из них находилось в условиях очень высокой интенсивности антикоагуляции. В то же время в Великобритании, где по-прежнему использовался «чувствительный» человеческий тромбопластин, такие осложнения были редки. Существует мнение, что тератогенный эффект варфарина является дозозависимым и проявляется при приеме более 5 мг/сут [Vitale et al., 1999], однако его разделяют не все исследователи.

В настоящее время все более укрепляется мнение, что риск варфарин-индуцированной эмбриопатии повышается при терапии высокими дозами и в период беременности между 6-й и 12-й неделями. Однако геморрагические осложнения и нарушения функций нервной системы варфарин способен вызывать при любом сроке гестации.

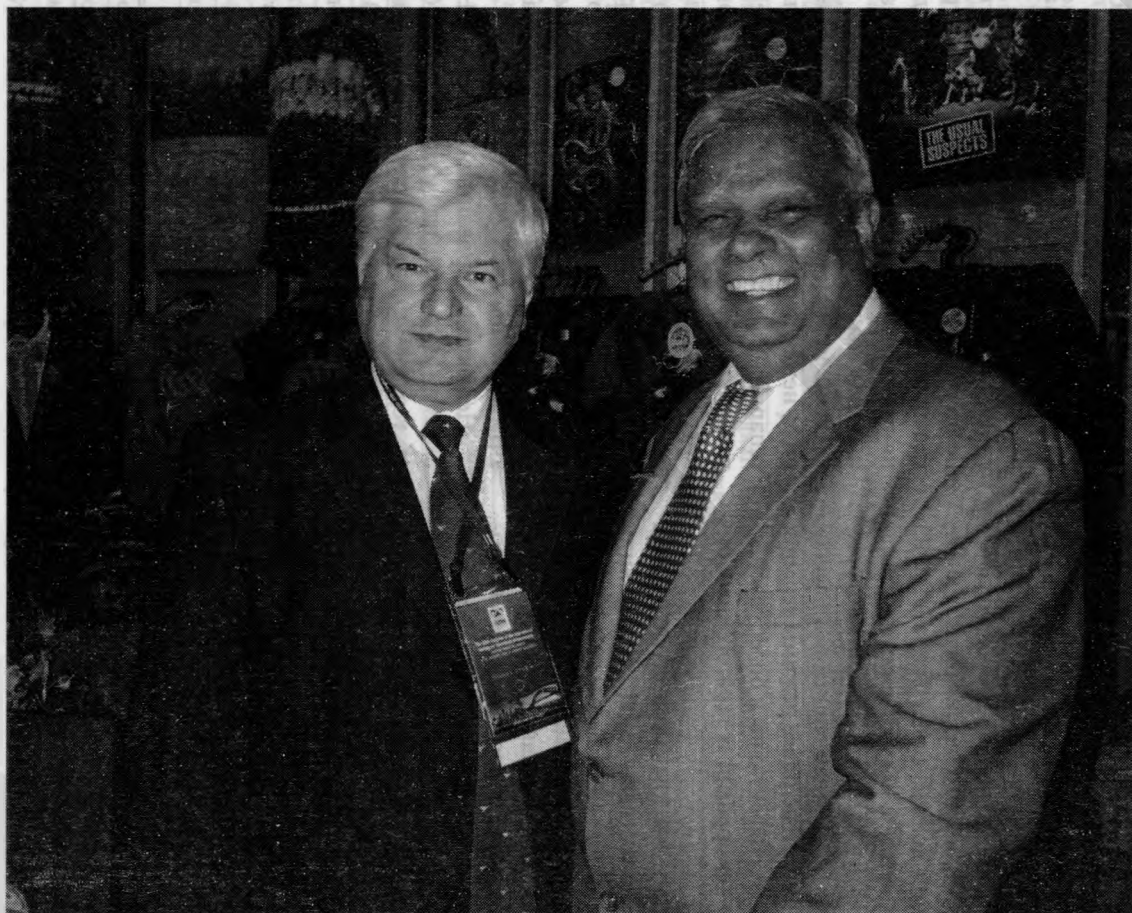
Практическому врачу следует информировать женщин, получающих варфарин, о возможных ослож-

нениях при его применении во время беременности. Однако нередко у женщин, получающих варфарин, беременность наступает неожиданно, и они невольно, сами того не подозревая, будучи беременными принимают варфарин. Конечно же, это не причина для прерывания беременности, поскольку до 5 нед. риск развития эмбриопатии чрезвычайно низок; в то же время с 6-й по 12-ю неделю следует заменить варфарин на гепарин. В случаях же, когда варфаринотерапия необходима, возобновлять ее можно лишь с 12-й недели и вплоть до 35–36-й недели, прикрыв дородовой и родовой период гепарином или НМГ.

Что же касается применения варфарина в послеродовом периоде, то многочисленные исследования по содержанию варфарина в материнском молоке, плазме новорожденных, а также исследования свертывающей активности продемонстрировали, что препарат не проникает в материнское молоко и риск антикоагуляции у ребенка при грудном вскармливании отсутствует. Это позволяет применять варфарин после родов, когда необходима длительная, а у некоторых пациенток (механические протезы клапанов сердца) и пожизненная антикоагулянтная терапия. Этого нельзя сказать о фениндионе, который проникает в молоко и может стать причиной тяжелых геморрагических осложнений у ребенка.

К состояниям, когда варфарин все еще рекомендуется к применению во время беременности с целью предотвращения артериального тромбоэмболизма относятся протезированные клапаны сердца. Если беременные с искусственными клапанами сердца не находятся в состоянии полной антикоагуляции, риск тромбоза клапанов или системной эмболии, а соответственно, смертности значительно повышается. Летальность у пациенток с искусственными клапанами при беременности достигает 1–4% и в основном обусловлена тромбоэмболическими осложнениями. Хотя добавление аспирина к варфарину снижает риск системного эмболизма после операции замены клапанов сердца, только антитромбоцитарная терапия не эффективна.

Что касается применения варфарина во время беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца, единого мнения экспертов по данному вопросу не существует. В США варфарин запрещен к применению у беременных вследствие тератогенного эффекта. У пациенток с искусственными клапанами сердца в качестве единственной альтернативы во время беременности рассматривают применение НГ/НМГ. Однако, согласно рекомендациям Европейского



Проф. А.Д. Макацария с проф. Джеведом Фаридом (Университет Лойола, Мейвуд, США). Сидней, 2005 г.  
Всемирный конгресс по тромбозу и гемостазу

общества кардиологов, применение гепарина у беременных с искусственными клапанами сердца связано со значительным повышением риска тромбоэмболических осложнений [Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology, 2003]. По мнению европейских специалистов, варфарин должен применяться как минимум в течение II и половины III триместра. Рандомизированные исследования по сравнению эффективности и безопасности применения НМГ и варфарина у пациенток с искусственными клапанами сердца во время беременности, которые могли бы разрешить этот спор, до настоящего времени не проводились.

Долгое время считалось, что интенсивность антикоагулянтной терапии должна поддерживать МНО около 3,0 у всех пациенток с искусственными клапанами, чтобы обеспечить адекватную противотромботическую терапию. Однако появились данные, согласно которым менее интенсивные режимы терапии (МНО = 2,0–2,5) так же эффективны и более безопасны (с точки зрения геморрагий и тератогенных осложнений).

Поскольку биопротезы клапанов сердца менее тромбогенны, чем искусственные (антикоагуляция варфарином продолжается лишь 3 мес. после операции замены клапанов), весьма заманчивой казалась идея замены поврежденных клапанов у всех женщин репродуктивного возраста биопротезами. Это позволило бы избежать опасностей вынужденной полной антикоагуляции во время беременности. Однако, к сожалению, и биопротезы не идеальны для женщин репродуктивного возраста. «Идеальный» протез должен быть долговечным, атромбогенным и гемодинамически «состоятельным». Биологические же протезы «стареют» уже во второй, третьей декаде жизни.

Беременность же вызывает глубокие изменения в функционировании сердечно-сосудистой системы, что увеличивает нагрузку на биопротез. Кроме того, изменения в обмене кальция, свойственные беременности, также могут стать причиной кальцификации и ранней дегенерации ткани протеза. Поэтому, хотя биопротезы не требуют во время беременности антикоагуляции, часто из-за ухудшения, наблюдаемого во время беременности и после родов, бывает необходимость в повторной операции.

В течение послеродового периода варфаринотерапия может возобновляться, однако начинать ее следует весьма осторожно, под прикрытием гепарина во избежание опасности развития транзиторной гиперкоагуляции (в связи с быстрым падением уровня протеина С) и таких осложнений, как тромбозы и некроз кожи.

Если во время беременности применение варфарина нежелательно и является лишь альтернативой гепаринам, когда их применение по тем или иным причинам невозможно, то в послеродовом периоде круг патологических состояний и заболеваний, требующих варфаринотерапии, значительно шире: это и АФС, и генетически обусловленные тромбофилии, сопровождаемые рецидивирующими тромбозами, которые требуют длительной (не менее 3 мес.), а порой пожизненной (при искусственных клапанах сердца) антикоагуляции.

Нефракционированный гепарин и НМГ не проникают через плаценту и, следовательно, не обладают тератогенными свойствами и не повышают риска геморрагических осложнений у плода. В то же время возможность геморрагических осложнений в области плаценты не исключается.

Свойства варфарина суммированы в табл. 11.9.

Таблица 11.9

#### Эффекты варфарина

↓ факторов свертывания крови	↓ FII, FVII, FIX, FX ↓ PC, PS	
Протромботическое действие в первые 24 ч	При применении в остром периоде тромбоза без «прикрытия» гепарином При фибрилляции предсердий прием варфарина можно начинать без «прикрытия» гепарином При наследственном дефиците протеинов С или S (кожные некрозы)	
Целевое МНО	2,0–3,0 — венозные тромбозы, фибрилляция предсердий 3,0–4,0 — искусственные клапаны сердца при высоком риске тромбоэмболий, рецидивирующие ВТЭ (включая пациентов с АФС)	
Риск для плода	< 12 (6–9) нед. 12–36 нед. > 36 нед.	Варфариновая эмбриопатия Неврологические аномалии, снижение IQ Внутричерепные кровоизлияния



### 11.17. Осложнения терапии непрямыми антикоагулянтами

**Кровотечения.** Одним из самых серьезных осложнений при применении непрямых антикоагулянтов являются геморрагические осложнения. Клиническое значение имеют прежде всего тяжелые кровотечения (например, внутричерепные или ретроперитонеальные), которые требуют оперативного вмешательства, переливания компонентов крови и сопряжены с высоким риском летального исхода. Наиболее частыми геморрагическими осложнениями терапии ОАК являются носовые кровотечения, гематурия, несколько реже отмечаются желудочно-кишечные, внутричереп-

ные и легочные кровотечения. Геморрагии различной локализации (табл. 11.10) чаще клинически очевидны, но могут быть и скрытыми, когда кровотечение происходит в заднебрюшной или околопочечной областях; почти  $1/5$  всех кровотечений локализуется именно в этих двух участках, а геморрагии в заднебрюшной области связаны с очень высокой летальностью.

Выраженное кровотечение как побочный эффект терапии ОАК обычно имеет место, когда МНО превышает терапевтические пределы, как правило, у больных с искусственными клапанами сердца и у получающих ОАК свыше 3 лет. К другим факторам, которые могут повысить риск кровотечения, как уже указы-

Таблица 11.10

Локализация кровотечений при геморрагических осложнениях у пациентов, принимающих ОАК

Локализация	Примечания
<i>Нервная система</i>	
Внутричерепные, субарахноидальные	Точный диагноз в острый период можно установить благодаря компьютерной томографии
Спинальный миг и его канал	Редко
Компрессия периферических нервов	Редко
Подконъюнктивальная	Обычно безопасная
<i>Сердечно-сосудистая система</i>	
Кровеносные сосуды в области околосердечной сумки	Редко
<i>Органы дыхания</i>	
Глоточно-гортанная область	Редко встречается, может вызвать асфиксию
Легочное интерстициальное кровотечение	Трудно дифференцировать от ТЭЛА
<i>Брюшная полость</i>	
ЖКТ	Часто язва желудка или двенадцатиперстной кишки
Стенки кишки	Может вызвать кишечную непроходимость, имитировать опухоль толстой кишки
Ректальная область	Из геморроидальных вен
Сосуды брюшины	Редко
Яичники	Редко
Забрюшинное пространство	Высокая летальность, при операции источник кровотечения находят редко
Надпочечники	Редко
<i>Почки</i>	
Микрогематурия	Наблюдается при терапевтическом диапазоне антикоагуляции, может указывать на передозировку ОАК
Макрогематурия	Обычно при передозировке ОАК
<i>Кожа, мышцы, костно-суставная система</i>	
Кровоподтеки	Небольшие спонтанные кровоподтеки встречаются часто, обширные — редко
Мышечные	Редко. Кровотечение в стенку прямой кишки может имитировать картину острого живота
Гемартроз	Редко

валось, относятся преклонный возраст, а также урологические и гинекологические нарушения (миома, менометроррагии и пр.), послеродовые/послеоперационные состояния и начало лечения с большой нагрузочной дозы. Риск серьезных геморрагий может быть уменьшен посредством исключения больных с противопоказаниями, началом терапии с помощью умеренной дозировки, медико-санитарного просвещения больных и поддержания интенсивности антикоагуляции в пределах терапевтического диапазона. Последняя мера предосторожности является наиболее важной, так как большинство кровотечений наблюдаются, как уже отмечалось, у больных с патологическими значениями МНО.

Ситуации, связанные с повышением риска геморрагических осложнений при применении ОАК:

- ◆ степень антикоагуляции (МНО > 5);
- ◆ пожилой возраст (более 75 лет);
- ◆ первые 3 мес. терапии ОАК (значительные колебания МНО, подбор дозы);
- ◆ длительное применение ОАК (более 3 лет);
- ◆ сопутствующие заболевания (нарушение функции печени, сердечная, почечная недостаточность, инсульт в анамнезе, некорригированная артериальная гипертензия);
- ◆ лекарственные взаимодействия (аспирин, ингибиторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов).

Наиболее характерными местами локализации кровотечений являются желудочно-кишечный и мочеполовой тракты, нос и кожа; большинство летальных исходов происходят в результате кровотечения из ЖКТ или внутримозгового кровоизлияния.

Весьма проблематичным является ведение пациентов с рецидивирующими кровотечениями при необходимости постоянной защиты от тромбоземболических осложнений (например, у пациентов с искусственными клапанами сердца). У таких пациентов необходимо подобрать оптимальные значения МНО и по возможности выяснить причину кровотечений. У пациентов с геморрагическими осложнениями рекомендуется более часто контролировать МНО и поддерживать его в области минимальных терапевтических значений (около 2). Для пациентов с искусственными клапанами сердца минимально эффективное значение МНО составляет 2,0–2,5, при фибрилляции предсердий 1,5–2,0 [Ansell et al., 2004].

При возникновении кровотечений особое внимание следует уделять поиску других причин, связанных с геморрагиями, помимо ОАК. Так, при кровотечениях из ЖКТ в 5–25% случаев выявляются злокаче-

ственные новообразования [Ansell et al., 2004], а при гематурии — в 7% случаев [Culclasure et al., 1994].

**Некроз кожи.** Это редкое осложнение, которое наблюдается и при применении других антикоагулянтов. Большинство описанных случаев наблюдались у женщин, страдающих ожирением (тенденция к развитию эритематозных поражений над молочными железами, на бедрах и ягодицах, которые могут прогрессировать до появления водяных пузырей и некроза). Выраженность этого нарушения может быть различной, но в литературе опубликованы случаи ампутации и летальных исходов. Поражения развиваются в течение первых нескольких дней после начала терапии и практически во всех случаях при использовании режимов терапии с высокой нагрузочной дозой. Гистопатологической особенностью, лежащей в основе этих поражений, является тромбоз в подкожной сосудистой сети, что связано, по-видимому, с быстрым падением уровня протеинов С и S в начале терапии большими дозами ОАК, так как период полужизни у этих протеинов короче, чем у ВКЗ факторов свертывания. Поэтому у больных с наследственным дефицитом протеинов С и S риск развития тромбозов и некроза кожи при назначении высоких начальных доз варфарина высок. Этим больным имеет смысл назначать ОАК под «прикрытием» гепарина или НМГ. Лишь при достижении значения МНО 2,0–2,5 гепарин отменяется, при этом через 6 ч после отмены вновь исследуется МНО и корригируется доза варфарина.

При переходе с гепарина на ОАК следует придерживаться такой же тактики во избежание нежелательного тромбофилического эффекта в начале терапии ОАК. Рекомендуемая начальная доза варфарина составляет 2 мг под контролем МНО.

**Побочные эффекты со стороны печени.** В литературе встречаются сообщения о возможности развития лекарственной желтухи при применении ряда производных кумарина, в том числе и при использовании варфарина. Кроме того, имеются сведения о гепатотоксическом эффекте ОАК (варфарин, фенпрокумон).

**Холестериновые микроэмболии.** Возникают обычно спустя несколько недель лечения варфарином и связаны с нарушением отложения фибрина на атеросклеротических бляшках, что способствует выходу их содержимого в кровеносное русло. При наличии ишемических осложнений прием ОАК следует прекратить.

К другим побочным эффектам терапии варфарином относятся:



- ◆ аллергические реакции;
- ◆ анорексия, тошнота, рвота, понос, боль в животе, нарушение вкуса, образование язв во рту;
- ◆ головная боль, астения, лихорадка;
- ◆ лейкопения, агранулоцитоз, лейкомоидные реакции;
- ◆ парестезии, остеопороз;
- ◆ сыпь, дерматит, буллезные высыпания, зуд, облысение.

## Литература

Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 204S–233S.

Bern M.M., Lokich J.J., Wallach S.R. et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters // *Ann. Intern. Med.* — 1990. — V. 112. — P. 423–428.

Chan W.S., Anand S., Ginsberg J.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — V. 160 (2). — P. 191–196.

Crowther M.A., Ginsberg J.B., Kearon C. et al. A randomized trial comparing 5 mg and 10 mg warfarin loading doses // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — V. 159. — P. 46–48.

Culclasure T.F., Bray V.J., Hasbargen J.A. The significance of hematuria in the anticoagulated patient // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — V. 154. — P. 649–652.

Frewin R., Chisholm M. Anticoagulation of women with prosthetic heart valves during pregnancy // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — V. 105 (7). — P. 683–686.

Goodnight S.H., Hathaway W.E. Disorders of haemostasis and thrombosis. Clinical guide. — 2<sup>nd</sup> ed. — McGraw-Hill Inc., 2001. — 622 p.

Harrington D.J., Underwood S., Morse C. et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 93 (1). — P. 23–26.

Higashi M.K., Veenstra D.L., Kondo L.M. et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy // *JAMA*. — 2002. — V. 287 (13). — P. 1690–1698.

Iturbe-Alessio I., Fonseca M.C., Mutchinik O. et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — V. 315 (22). — P. 1390–1393.

Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M. et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 349. — P. 631–639.

Kovacs M.J., Rodger M., Anderson D.R. et al. Comparison of 10 mg and 5 mg warfarin initiation nomograms together with low molecular weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — V. 138. — P. 714–719.

O'Reilly R.A. Lack of effect of fortified wine ingested during fasting and anticoagulant therapy // *Arch. Intern. Med.* — 1981. — V. 141 (4). — P. 458–459.

Oldenburg J., Quenzel E.M., Harbrecht U. et al. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy // *Brit. J. Haematol.* — 1997. — V. 98 (1). — P. 240–244.

Pedersen F.M., Hamberg O., Hess K., Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation // *J. Intern. Med.* — 1991. — V. 229 (6). — P. 517–520.

Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E. et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348. — P. 1425–1434.

Sadler L., McCowan L., White H. et al. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves // *BJOG*. — 2000. — V. 107 (2). — P. 245–253.

Sconce E.A., Khan T.I., Wynne H.A. et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen // *Blood*. — 2005. — V. 106 (7). — P. 2329–2333.

Srivastava A.K., Gupta A.K., Singh A.V., Husain T. Effect of oral anticoagulant during pregnancy with prosthetic heart valve // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* — 2002. — V. 10 (4). — P. 306–309.

Szulc P., Chapuy M.C., Meunier P.J., Delmas P.D. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women // *J. Clin. Invest.* — 1993. — V. 91 (4). — P. 1769–1774.

Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Europ. Heart J.* — 2003. — V. 24 (8). — P. 761–781.

Turpie A.G.G., Gunstensen J., Hirsh J. et al. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant

therapy after tissue heart valve replacement // *Lancet*. — 1988. — V. 1. — P. 1242–1245.

*Vitale N., de Feo M., de Santo L.S. et al.* Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1999. — V. 33 (6). — P. 1637–1641.

*Wesseling J., van Driel D., Heymans H.S. et al.* Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children // *J. Thromb. Haemost.* — 2001. — V. 85 (4). — P. 609–613.

*Wessler S., Gitel S.N.* Warfarin. From bedside to bench // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — V. 311 (10). — P. 645–652.

акusher-lib.ru

### 12.1. История вопроса. Открытие гепарина

Первые данные об антикоагулянтных свойствах препарата, названного позднее гепарином, были получены французским ученым Douon в 1904 г. в эксперименте из необработанной «пептонами» печени собак. В 1910–1911 гг. Douon опубликовал серию работ. Он определил, что печень при  $t = 10\text{--}12^\circ\text{C}$  в течение 24 ч сохраняла способность продуцировать антикоагулянт при добавлении свежей крови из сонной артерии. Даже при удалении печени и ее замораживании углекислым газом она сохраняла способность продуцировать антикоагулянт после оттаивания. Douon доказал, что и «пептон», с которым он экспериментировал вначале, и атропин, и желчь, и желчные кислоты вызывают выброс антикоагулянта нормальной печенью. Он нашел сходство между эффектом гирудина и печеночного антикоагулянта, однако, в отличие от гирудина, печеночный антикоагулянт преципитировался уксусной кислотой.

Гепарин как антикоагулянтная субстанция был открыт в 1916 г. в лаборатории известного физиолога Howell студентом Jay Mclean, проводившим опыты на собаках с целью идентификации прокоагулянтных субстанций (фосфолипидов). По иронии судьбы случайно студент медицинского факультета университета Johns Hopkins в Балтиморе вместо прокоагулянтной субстанции выделил субстанцию с антикоагулянтными свойствами. Первое время знаменитый Howell весьма скептически отнесся к случайному открытию, и лишь спустя 2 года он вновь проявил интерес к «за-

гадочной» субстанции и экстрагировал ее из печени собаки, дав ему название «гепарин» от греческого слова «Hepar» — печень. Хотя ученый предполагал наличие терапевтических свойств у гепарина, вначале он его использовал лишь в качестве лабораторного реактива, для предотвращения свертывания крови в пробирке.

Антикоагулянтные свойства гепарина впервые были подтверждены в клинической практике исследователем из Детройта Masson, который в 1924 г., применив экстракт в дозе 5 ЕД/мл у волонтера, получил серьезный побочный эффект: время свертывания, которое до назначения гепарина составляло 10 мин, после инъекции гепарина удлинилось до 30 мин в течение 1 ч и укоротилось до 20 мин часом позже.

В 1930 г. Charles Best, с именем которого связано открытие инсулина, разработал метод экстракции гепарина из легких крупного рогатого скота. В это время (в 1935 г.) шведский ученый Erick Jorges обнаружил, что в состав гепарина входят по крайней мере два углеводных компонента — уроновая кислота и гексозамин в молярном соотношении 1:1. Окончательно структура гепарина была открыта L. Roden.

В 1939–1941 гг. канадский хирург Gordon Murray и его шведский коллега Clarence Clafoord независимо друг от друга провели первое клиническое испытание с целью профилактики послеоперационных тромбозов. Спустя более 20 лет после открытия, во время Второй мировой войны, гепарин использовался для предотвращения тромботических проявлений, хотя препарат был все еще не лишен побочных эффектов.

В течение многих лет, вплоть до середины 70-х годов XX в., гепарин назначался только внутривенно, несмотря на исследования Best в 1950 г., который проповедовал теорию терапии «низкими дозами», соответствующими концентрации гепарина в плазме 0,1 ЕД/мл. Только 20 лет спустя, в начале 70-х годов, исследования института Choau во Франции и британского хирурга V. Kakkar, подтвердили подход Best. В то же время в лаборатории Choau была получена кальциевая соль гепарина — кальципарин — для подкожного введения.

Весьма важным событием в истории клинического применения кальципарина явились многоцентровые исследования, продемонстрировавшие высокую эффективность подкожного применения кальципарина для профилактики ТГВ и ТЭЛА. Начиная с этого периода, режим подкожного введения низких доз гепарина стал «золотым стандартом» в профилактике венозного тромбоэмболизма во всем мире.

Прогресс в области гемостазиологии, связанный с открытием АТ III как кофактора гепарина, и описание первых случаев генетически обусловленного дефицита АТ III, а также приобретенных форм дефицита АТ III при ДВС-синдроме позволили глубже понять механизмы антикоагулянтного действия гепарина и разработать принципы более эффективного его использования.

В 1976 г. Anderson и в 1979 г. Thuonberg идентифицировали молекулярные цепи гепарина с высокой и низкой аффинностью к АТ III. В этот же период они *in vitro* изучали активность фракционированного гепарина.

Jan Choau в 1981 г. был первым, кто смог показать значение открытия фракционированного гепарина в клинической практике. В 1981 г. был синтезирован низкомолекулярный гепарин. Благодаря же открытию функционально важной последовательности в молекуле гепарина, ответственной за антикоагулянтный эффект, — гликозаминогликана, в 1990-х годах в институте Choau был синтезирован пентасакхаридный участок, необходимый для осуществления антикоагуляции через связывание с АТ III.

Первым фракционированным (низкомолекулярным) гепарином, примененным с большим успехом в клинической практике с целью профилактики ТГВ, был фраксипарин (Aspen, France). В настоящее время синтезированы другие НМГ, получившие большое распространение в клинической практике. Следующим этапом эволюции гепарина стал синтез пентасакхарида Org315 (Aspen, France).

Несмотря на разработку новых антитромботических препаратов, гепарин и его производные остаются пока наиболее широко применяемыми антикоагулянтами и, наряду с оральными антикоагулянтами, представляют на сегодняшний день терапию выбора при ведении тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний. Нефракционированный гепарин является основным применяемым в сердечно-сосудистой хирургии антикоагулянтом, без которого немислимы операции на открытом сердце и ангиопластика. Появление же новых модификаций — низкомолекулярных гепаринов — создало новые возможности в профилактике и лечении тромботических и сердечно-сосудистых нарушений. Более того, гепарин и НМГ до сих пор являются препаратами выбора и в акушерстве, поскольку позволяют обеспечить не только эффективную противотромботическую профилактику, но и предотвратить развитие тяжелых осложнений беременности (синдром потери плода, связанный с тромбофилией, ПОНРП, гестоз) в большинстве случаев. В то же время одним из определяющих факторов применения гепаринов в акушерстве является отсутствие тератогенного и эмбриотоксического эффектов, поскольку они не проникают через плаценту.

## 12.2. Нефракционированный гепарин

### 12.2.1. Химическая структура

Как уже указывалось, гепарин был открыт в 1916 г. McLean при исследовании прокоагулянтного действия фосфолипидов. Поскольку гепарин был изолирован с помощью методов выделения фосфолипидов, первое время считали, что по своей структуре он также является фосфолипидом. Однако структура гепарина далека от таковой фосфолипидов. В настоящее время известно, что гепарин принадлежит к семейству анионных полисахаридов и представляет собой GAG, структурно близкий к дерматанам и хондроитинам, и характеризующийся большими колебаниями молекулярной массы — от 3 до 30 кДа (в среднем 15 кДа), поскольку представляет собой не изолированное химическое соединение, а смесь кислых полисахаридных цепей, состоящих примерно из 45 моносахаридных остатков.

Цепи анионных полисахаридов, из которых состоит гепарин, составлены из переменных 1–4 связанных и различно сульфатированных остатков уроновой кислоты и D-глюкозамина. Остатки уроновой кислоты — это либо L-идуроновая кислота, либо D-глюкуроновая кислота. Глюкозаминовые остатки — либо N-сульфатированные, либо N-ацелированные.

Гепарин входит в состав соединительной ткани и, подобно другим природным GAG, содержится во многих органах (печень, кишечник, легкие, мышцы, стенки артерий). К природным GAG относятся: гепарин, гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты (A, B, C, D), гепаритинсульфат (N-ацетил-гепарансульфат), гепарансульфат.

В организме человека и животных гепарин синтезируется, накапливается и секретируется в тучных клетках (базофильных гранулах). Тучные клетки могут депонировать не только эндогенный гепарин, но и экзогенно вводимый.

В прошлом сложности, связанные с выделением и очисткой гепарина, были в основном обусловлены тем фактом, что он, как и другие гликозаминогликаны млекопитающих, в нативном состоянии представлен в форме протеогликана (ковалентно конъюгирован с протеином). Гепарины, используемые в фармакологических целях, образуются за счет ферментативного расщепления протеиновых участков. Биосинтез гепарина — многоступенчатый процесс, который включает четыре энзимные модификации полисахаридной основы. Первый этап подразумевает образование несulfатированного полисахарида, N-ацетилгепаразана, состоящего из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина), вслед за чем происходит удаление N-ацетильных групп, которые замещаются N-сульфатными группами. Следующими этапами являются превращение большей части остатков D-глюкуроновой кислоты в L-идуруновую кислоту и, наконец, O-сульфатирование.

В результате формируется сульфатированный полисахарид линейной структуры, состоящий из гексозамина, идуруновой и глюкуроновой кислот, обладающий антикоагулянтными свойствами. Недавние исследования показали, что элонгация цепи и модификация могут происходить одновременно в процессе синтеза гепарина. Поскольку в процессе модификации не все свободные аминогруппы сульфатируются, это обеспечивает микрогетерогенность гепарина и формирование нефракционированной смеси полисахаридных цепей разной длины с молекулярной массой от 4500 до 40 кДа.

Коммерческие препараты гепарина получают из легких крупного рогатого скота и слизистой кишечника свиней. Однако различные коммерческие гепарины очень отличались друг от друга по антикоагулянтной активности и ряду других свойств (иммуногенность и пр.), поскольку были чрезвычайно гетерогенны по

молекулярной массе и химической структуре. Условно были выделены высокомолекулярные гепарины, содержащиеся в основной фракции с  $M_r > 20$  кДа, и гепарины, содержащиеся фракции с более низкой молекулярной массой.

В настоящее время предпочтение отдается гепарину, полученному из слизистой кишечника свиней, поскольку он не содержит большого количества высокомолекулярных фракций в отличие от «обычного» гепарина и, соответственно, является менее высокомолекулярным. Однако даже «свиной» гепарин чрезвычайно гетерогенен, и потому возможны различия даже между гепаринами, производимыми одной и той же фирмой, использующей в качестве источника гепарина только слизистую кишечника свиней. Объяснением этому является то, что нефракционированный гепарин — биопрепарат.

### 12.2.2. Механизм антикоагулянтного действия

**Антитромбин III.** Гепарин обладает небольшим прямым антикоагулянтным и антитромботическим эффектом. В основном его эффекты опосредуются несколькими протеинами плазмы — серпинами (ингибиторы сериновых протеиназ), которые включают антитромбин III, кофактор гепарина II и TFPI (ингибитор внешнего пути свертывания).

В 1968 г. Abildgaard показал, что необходимым кофактором гепарина для проявления его антикоагулянтной активности является антитромбин III.

Антитромбин III — представитель семейства серпинов ( $M_r = 58$  кДа). Антитромбин III считается первичным ингибитором коагуляции и направлен на большинство протеиназ коагуляции (факторы IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa), так же как и на ферменты трипсин, плазмин и калликреин. Ингибция наступает при возникновении стехиометрического комплекса между активным сайтом сериновой протеиназы и Arg393-Ser394 связью антитромбина III. Наиболее чувствительными к ингибции гепарином/антитромбином III являются тромбин и фактор Xa, причем чувствительность тромбина к ингибции по сравнению с фактором Xa в 10 раз больше. Благодаря антитромбиновой активности гепарина достигается также ингибирование тромбин-зависимой активации тромбоцитов и активация факторов коагуляции V и VIII.

Для эффективной ингибции протеиназ антитромбином необходим кофактор — гепарин. Без гепарина уровень ингибции для тромбина и фактора Xa составляет  $1 \times 10^3$  и  $3 \times 10^3$  л/моль/с соответственно.

В присутствии гепарина эти цифры возрастают до  $3 \times 10^7$  и  $4 \times 10^7$  л/моль/с соответственно. Связывающий сайт для гепарина расположен на N-терминальном домене молекулы.

Гепарин обладает способностью ингибировать тромбин как за счет непосредственного связывания с ним (неспецифическое взаимодействие), так и опосредованно через антитромбин III. Связывание тромбина с АТ III представляет собой специфическое взаимодействие, которое осуществляется благодаря наличию в молекуле тромбина специфического пентасахаридного участка. Непосредственное взаимодействие тромбина с гепарином зависит от числа полисахаридных остатков в молекуле гепарина. Способность неспецифического связывания с тромбином не выявляется при количестве моносахаридных остатков в молекуле гепарина менее 18. Отношение анти-Ха-активности и антитромбиновой активности составляет 1:1.

**Кофактор гепарина II** ( $M_r = 62-72$  кДа) подобен антитромбину в том, что активируется при связывании с GAG. Существование этого второго ингибитора и кофактора гепарина впервые показал в 1974 г. Briginshaw. Если антитромбин обладает выраженной антитромбиновой активностью, а также угнетает фактор Ха, то второй кофактор проявляет меньшую антитромбиновую активность и не угнетает его.

Как и антитромбин, НС II ингибирует протеиназы, образуя стехиометрический комплекс с энзимом в соотношении 1:1. Протеиназа атакует реактивный сайт НС II, расположенный на С-конце молекулы, образуя ковалентную связь. Гепариновый кофактор II имеет большую протеиназную специфичность, чем антитромбин.

В то время как активация антитромбина зависит от наличия специфической пентасахаридной последовательности в цепи гепарина, НС II может активироваться под влиянием множества различных агентов. Гепарины, гепараны и дерматансульфат — все способствуют ингибции тромбина через НС II, в то время как такие относительно низкосульфатированные вещества, как хондроитин 4-О или 6-О сульфат или гиалуроновая кислота, не активируют НС II. Сульфатированные синтетические вещества также способны активировать НС II. Его активирует как пентозанполисульфат, так и декстрансульфат.

Механизм инактивации тромбина под действием НС II зависит от молекулярной массы гепарина и осуществляется при наличии не менее 24 моносахаридных остатков в его молекуле. Только одна треть дозы гепарина обладает способностью связываться с АТ III — веществом, обеспечивающим наибольшую

антикоагулянтную активность гепарина. В обычных концентрациях остальные две трети дозы не обладают значительным антикоагулянтным эффектом. Однако при использовании высоких доз гепарина «неактивная» часть препарата также включается в работу и инактивирует тромбин по НС II-зависимому механизму. НС II-зависимый механизм также имеет клиническое значение при дефиците антитромбина III, например при нефротическом синдроме в условиях потери АТ III с мочой, при массивной протеинурии или при наследственно обусловленном дефиците АТ III.

Еще одним антикоагулянтным механизмом гепарина является ингибирование образования фактора Ха за счет блокады продукции фактора IXa. Данный эффект не зависит от АТ III и НС II, проявляется при очень высоких концентрациях препарата и фактически не имеет клинического значения.

Таким образом, антикоагулянтные эффекты гепарина не являются гетерогенными: молекулярная масса гепарина колеблется от 3000 до 30 кДа; только треть молекул гепарина содержит пентасахаридные остатки, от которых зависит связывание с антитромбином III, кроме того, антикоагулянтная активность и скорость выведения гепарина из организма зависят от его молекулярной массы. Молекула гепарина с высокой молекулярной массой быстрее выводится из организма по сравнению с низкомолекулярными фракциями. Высокомолекулярные фракции обладают способностью к взаимодействию с тромбocyтами, что способствует развитию тяжелого осложнения гепаринотерапии — гепарин-индуцированной тромбоцитопении, связанной с образованием антител к комплексу PF4 с гепарином.

**Другие свойства НГ.** Из-за выраженного отрицательного заряда НГ обладает способностью неспецифически связываться с белками плазмы крови, включая vWF, который обладает проагрегантным действием. Нефракционированный гепарин способствует высвобождению ингибитора пути тканевого фактора, что влияет на его антикоагулянтное действие. Вследствие угнетения формирования остеобластов и стимуляции остеокластов при применении НГ в течение нескольких месяцев в высоких дозах возможно развитие остеопороза.

### 12.2.3. Фармакокинетика

Гепарин назначается внутривенно в виде постоянных инфузий и подкожно. При внутривенном введении действие начинается немедленно, а период полувыведения препарата составляет около 1 ч

(30–150 мин в зависимости от дозы). При попадании в кровоток гепарин связывается с белками плазмы, что снижает биодоступность НГ при подкожном введении до 20–30%. В число этих протеинов входят гистидиновый гликопротеин, PF4, витронектин и vWF, белки острой фазы. Это свойство НГ является причиной его изменчивого и часто непредсказуемого антикоагулянтного эффекта, неодинакового ответа на терапию у разных пациентов, формирования резистентности к гепарину. Учитывая довольно низкую биодоступность при подкожном применении, при таком назначении гепарина его доза должна быть больше, чем при внутривенном введении.

При назначении гепарина в дозе 35 тыс. ЕД/сут на 2 приема антикоагулянтный эффект проявляется примерно через 30 мин, а максимума достигает через 3 ч. При необходимости достижения срочного антикоагулянтного эффекта одновременно с начальной дозой гепарин вводится болюсно. Различие в биодоступности между внутривенным и подкожным применением гепарина наглядно показано в исследовании R. Hull и соавт. (1986): АЧТВ достигла терапевтического уровня через 2 ч после начала применения гепарина у 71% пациентов, которые получали его внутривенно (30 тыс. ЕД/сут), и только у 37% пациентов, получавших гепарин подкожно (30 тыс. ЕД/сут), при этом в обоих случаях перед началом лечения болюсно вводилось 5000 ЕД гепарина.

Таким образом, количество вводимого гепарина лишь приблизительно определяет его биологический эффект. Этот аспект фармакокинетики гепарина породил в 70-е годы XX в. два понятия: химическую и биологическую гепаринемию. Химическая гепаринемия подразумевает концентрацию молекул гепарина в крови, зависящую от объема циркулирующей крови (тромбоциты, эритроциты, лейкоциты), почечной элиминации. Биологическая гепаринемия подразумевает только ту концентрацию гепарина в крови, которая непосредственно обеспечивает антикоагулянтный эффект, т.е. способность молекул гепарина нейтрализовать тромбогенные факторы, что зависит от содержания АТ III и других естественных кофакторов гепарина, фибриногена, температуры, рН и др.

Существуют два механизма выведения гепарина из организма.

1. Быстрая фаза элиминации — рецепторно-опосредованная интернализация гепарина эндотелиальными клетками и макрофагами, в которых происходит деполимеризация гепарина (клеточная сатурация).

2. Медленный механизм — почечный. Быстрый клеточный механизм выведения имеет большее значение при применении низких доз гепарина, тогда как выведение высоких доз гепарина (> 35 тыс. ЕД/сут) осуществляется в основном за счет почек. Таким образом, между антикоагулянтным эффектом гепарина и дозой нет прямой корреляции. Биологический период полужизни гепарина возрастает от 30 мин после внутривенной инъекции 25 ЕД/кг до 150 мин при введении 400 ЕД/кг.

Следует отметить, что даже в больших дозах гепарин не оказывает угнетающего влияния на основные гомеостатические системы организма: периферическое и коронарное кровоснабжение, дыхание, функцию почек, химические компоненты крови. При введении в организм натриевой соли гепарина последний соединяется с ионами кальция, поэтому появление кальциевой соли гепарина во многом способствовало избавлению от неблагоприятных эффектов декальцирования.

При продолжительной гепаринотерапии следует помнить о двух моментах: во-первых, с исчезновением из кровотока в процессе лечения тромбогенных липидов — важного фактора тромбофилии — происходит нормализация липидного обмена организма; во-вторых, происходит постепенное снижение активности антитромбина III, это вызывает угрозу гиперкоагуляции во время лечения, что диктует необходимость биологического контроля и коррекции дозы.

Время полураспада гепарина не является постоянным — оно зависит от вводимой дозы препарата. При внутривенном введении гепарината натрия период полураспада составляет 60–90 мин. Через 3–5 ч доза введенного гепарина полностью утилизируется. Большую роль в этом играет фермент гепариназа, находящийся в печени и почках. Около 20% начальной дозы гепарина выделяется с мочой. Необходимо также учитывать, что частично гепарин элиминируется из плазмы путем связывания с рецепторами эндотелиальных клеток и макрофагов. После чего гепарин интернализируется в виде комплекса гепарин—рецептор внутрь цитоплазмы этих клеток, где и расщепляется. Этот процесс ускоряется в острых клинических ситуациях, таких как фебрильная лихорадка, острый тромбоз и пр.

Другие факторы, оказывающие влияние на активность гепарина в плазме:

- ◆ гемодиализ;
- ◆ гипер- и гипотиреоидные состояния;



- ◆ доза;
- ◆ источник получения: слизистая оболочка свиньи или легкие быков;
- ◆ лихорадка;
- ◆ метаболический ацидоз;
- ◆ молекулярная масса фракции: высокая или низкая;
- ◆ пожилой возраст;
- ◆ почечная недостаточность;
- ◆ путь введения: внутривенно или подкожно;
- ◆ соль: натриевая или кальциевая;
- ◆ уровень циркулирующего в крови PF4.

Следует отметить, что гепарин не проникает через плаценту и не секретируется в грудное молоко; кроме того, частота геморрагических осложнений во время беременности не отличается от таковой у небеременных [American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002]. Однако гепарин, как и любой другой антитромботический препарат, требует адекватного дозирования и терапевтического мониторинга.

Согласно последним данным экспериментальных исследований, время полувыведения гепарина у пожилых удлиняется.

Время полувыведения гепарина у пациентов с почечной недостаточностью также удлинено, что требует применения более низких доз; кроме того, отмечается и небольшое удлинение времени полувыведения у пациентов при гемодиализе.

Время полувыведения гепарина минимально удлинено у пациентов с заболеваниями печени, поскольку в выведении гепарина принимает участие ретикуло-эндотелиальная система.

#### 12.2.4. Лекарственные взаимодействия

Наиболее серьезной проблемой, связанной с применением гепарина, являются кровотечения. Часто они связаны с одновременным назначением других противотромботических препаратов или препаратов, не относящихся к противотромботическим, но обладающих потенцирующим эффектом.

Несмотря на широкое применение гепарина и то, что гепарин обладает способностью вытеснять другие препараты из их соединений с альбумином и другими протеинами плазмы, существует мало наблюдаемых эффектов взаимодействия гепарина с другими препаратами. Наиболее часто отмечается взаимодействие с нитроглицерином, поскольку оба препарата используются вместе при остром коронарном синдроме. Хотя в мировой литературе встречаются про-

тиворечивые сообщения о влиянии нитроглицерина на эффект гепарина (от полного отрицания взаимодействия до утверждения о наличии достоверной связи между приемом нитроглицерина и снижении антикоагулянтного эффекта гепарина), последние исследования все же свидетельствуют о взаимодействии этих лекарственных средств.

При применении нитратов возможно уменьшение антикоагулянтного действия НГ. Отмечается значительное снижение соотношения АЧТВ и уровня гепарина в плазме на фоне неизменных уровней АТ III и PF4 у пациентов, получающих гепарин, что свидетельствует о том, что нитраты, скорее всего, увеличивают его клиренс. Тем не менее данный эффект не столь значителен, и доза гепарина может корректироваться с помощью контроля АЧТВ.

К другим препаратам, которые могут снижать антикоагулянтную активность гепарина, относятся антигистамины, сердечные гликозиды, тетрациклины, никотин.

К препаратам, потенцирующим антикоагулянтный эффект гепарина, относятся стрептомицин, гентамицин, эритромицин, фенилбутазон, индометацин, сульфинпиразон, клофибрат, пенициллин (при парентеральном введении), цефалоспорины, хинин и тироксин.

При выраженном метаболическом ацидозе эффект гепарина снижается, поэтому предшествующая коррекция этого состояния является непременным условием последующей гепаринотерапии. Восстановление кислотно-щелочного состояния должно предшествовать назначению гепарина.

Гепаринотерапию желательнее проводить одновременно с инфузией глюкозы. За это сочетание говорит анализ следующих теоретических положений.

1. Гепаринотерапия часто показана больным, находящимся в состоянии стресса, у которых в связи с этим отмечается повышение неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) плазмы крови как за счет действия гепарина, так и в результате стрессового состояния.
2. Тромбогенность фактора Ха значительно возрастает при гиперлипидемии.
3. Инфузия глюкозы снижает градиент НЭЖК и способствует их быстрой утилизации: прокоагулянтное действие НЭЖК общеизвестно.

При резком снижении антиромбина III лечебный эффект гепарина не проявляется: при этом переливание свежесамороженной плазмы или концентрата АТ III увеличивает эффективность гепаринотерапии.

### 12.2.5. Клиническое применение гепарина

Гепарин по-прежнему остается наиболее универсальным парентеральным антикоагулянтом и в ряде случаев препаратом выбора в процессе профилактики и лечения венозного и артериального тромбоза и ряда других заболеваний. Популярность его во многом объясняется хорошим антикоагулянтным, противотромботическим и некоторым антитромбоцитарным эффектом, быстрым началом действия при внутривенном введении, возможностью управлять дозировкой и сравнительно простым методом контроля.

Сегодня гепарин применяется в следующих клинических ситуациях.

1. Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия с подъемом сегмента ST.
2. Подготовка к кардиоверсии при нарушениях сердечного ритма.
3. Профилактика и лечение венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений.
4. Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца.
5. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений при гемодиализе, в условиях искусственного кровообращения, манипуляциях в просвете сосудов, при наличии постоянного внутрисосудистого катетера.
6. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациенток с АФС и генетическими формами тромбофилии, искусственными клапанами сердца, хотя в большинстве случаев предпочтение следует отдавать НМГ.

В клинических условиях гепарин в основном применяют следующим образом.

1. В низкой дозировке в виде подкожных инъекций для профилактики венозного тромбоза.
2. Внутривенно в стандартной дозе для лечения клинической тромбоэмболии.
3. В качестве общего антикоагулянта для поддержания текучести крови в условиях искусственного кровообращения при коронарной ангиопластике и пр.

Гепарин также применяется при лечении нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, и, что чрезвычайно важно, является антикоагулянтом выбора при беременности, поскольку не проходит через плаценту и не оказывает тератогенного эффекта на плод, однако может увеличивать риск кровотечения у матери. Важно провести разграничение между целями терапевтического назначения гепарина. В тех

случаях, когда гепарин используется для профилактических целей, образование тромбина ограничивается выраженным повышением активности АТ III под действием гепарина. Действие комплекса гепарин—АТ III при подавлении сериновых протеиназ на ранних этапах коагуляционного каскада, возможно, является более важным с точки зрения профилактики, чем способность АТ III нейтрализовать непосредственно тромбин, хотя бы потому, что они потенциально более тромбогенны, чем сам тромбин. Однако в случаях тромбоза появляется дополнительная потребность в нейтрализации уже образовавшегося тромбина.

Таким образом, применение малых (профилактических) доз гепарина, т.е. доз, не превышающих 15 тыс. ЕД/сут, преследует цель нейтрализовать образующийся в избыточных количествах активированный фактор X, чтобы предупредить образование тромбина, вызывающего выраженную гиперкоагуляцию. Показанием для применения малых доз гепарина являются состояния, когда следует ожидать повышенного образования тромбина. Этот режим показано применять при профилактике тромбозов, при плановой операции кесарева сечения, особенно при осложненном течении беременности, начальных формах послеродового эндометрита и при беременности у женщин, имевших эпизоды тромбозов и тромбоэмболий в анамнезе. В этих случаях гепарин вводится подкожно тонкой иглой в переднюю брюшную стенку по 5000 ЕД с интервалом в 8–12 ч (мы используем и рекомендуем режим 3-разового применения).

Об успешном применении гепарина в лечении венозных тромбозов и ТЭЛА писал еще Jorges в 1939 г. По сей день гепарин остается препаратом выбора при этих состояниях: он эффективно предотвращает как рецидив тромбоза, так и эмболизацию. Начальная доза гепарина для лечения венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений рассчитывается по массе тела пациента и составляет 80 ЕД/кг болюсно, а затем 18 ЕД/кг/ч в виде постоянной внутривенной инфузии (или 35 тыс. ЕД/сут при массе тела 70 кг). При венозном тромбозе показана начальная терапия гепарином внутривенно по крайней мере в течение 5 дней, при этом подразумевается, что ОАК назначаются одновременно с гепарином, и по достижении терапевтических значений МНО гепарин отменяется. Однако предпочтительнее после ударной внутривенной терапии гепарином переход на подкожный путь его введения, после чего, если причина тромбофилии сохраняется (АФС, генетические дефекты гемостаза и пр.) и необходима длительная антикоагулянтная профилактика, назначается варфарин.

Назначение лечебных доз гепарина требует обязательного контроля. Выбор метода контроля дозы зависит от режима терапии (дозировки препарата и метода введения).

Дозы, применяемые при остром коронарном синдроме, обычно меньше 60–70 ЕД/кг болюсно (не более 5000 ЕД), а при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без элевации сегмента *ST* показана инфузия гепарина со скоростью 12–15 ЕД/кг/ч (не более 1000 ЕД). Еще меньшие дозы — 60 ЕД/кг болюсно (не более 4000 ЕД) и 12 ЕД/кг/ч внутривенно (не более 1000 ЕД/ч) — применяются при остром инфаркте миокарда одновременно с тромболитиками (альтеплазой). Пролонгированное применение гепарина подкожно у постинфарктных пациентов способствует снижению тромботических проявлений в течение первого месяца почти на 60%. Роль гепарина как терапии, дополнительной к тромболитической, весьма интересна. Обычно используемые тромболитические режимы достигают цели у 60–80% пациентов через 90 мин. Однако только у половины восстанавливается нормальный кровоток, а реокклюзия развивается у 10%. Тромбин играет центральную роль в реокклюзии, поэтому понятно, что гепарин должен предотвращать или по крайней мере снижать ее частоту.

Отдельно следует подчеркнуть, что прерывистое введение гепарина не является целесообразным. При таком способе введения не удается создать постоянной оптимальной концентрации в крови, и возрастает риск как кровотечений, так и рикошетных тромбозов. Из-за угрозы возникновения гематом нельзя вводить гепарин внутримышечно. Во время его использования следует, по возможности, избегать других внутримышечных инъекций.

На сегодняшний день основной задачей современного клинического ведения пациентов с высоким риском тромботических осложнений является их профилактика. Доказано, что НГ сходен по эффективности и безопасности с НМГ для лечения и профилактики тромбоземболических осложнений [Buller et al., 2004].

Особое место занимает гепарин в профилактике венозного тромбоземболизма и нарушений свертывания крови во время беременности. Гестационный процесс сам по себе предрасполагает к развитию тромботических осложнений на фоне свойственной беременности гиперкоагуляции и повышает их риск в 5–6 раз. Присоединение же дополнительных факторов риска, таких как заболевания почек, сахарный диабет, ожирение, гестозы, гнойно-септические процессы, на-

личие сердечно-сосудистых заболеваний, значительно повышает риск тромботических осложнений и обостряет гепаринотерапию.

Одним из наиболее ценных свойств гепарина для акушерской практики является отсутствие тератогенного и эмбриотоксического эффектов; он не влияет и на систему гемостаза новорожденного при грудном вскармливании. Кроме того, его дозировкой легко управлять. И наконец, антикоагулянтный эффект может при необходимости быть нейтрализован антидотом (протамин сульфатом и специальными сорбентами).

Установление роли генетических тромбофилий, АФС и ДВС-синдрома в патогенезе основных форм акушерской патологии (синдрома потери плода, гестозов, ПОНРП) значительно расширило показания к антикоагулянтной терапии во время беременности. При этом наиболее предпочтительна длительная профилактика низкими дозами гепарина (10–15 тыс. ЕД/сут).

Для профилактики геморрагических осложнений внутривенную инфузию гепарина прекращают за 4–6 ч, а подкожное введение — за 12–24 ч до стимуляции родовой деятельности или кесарева сечения. После родоразрешения антикоагулянтную терапию возможно возобновить через 6–12 ч.

#### 12.2.6. Мониторинг при терапии гепарином

Контроль антикоагулянтной терапии при применении НГ производится путем определения АЧТВ. Следует добиваться значений АЧТВ, в 1,5–2,5 раза превышающих норму. Первый раз АЧТВ определяется через 6 ч после введения НГ. В первые сутки рекомендуется определять АЧТВ каждые 6 ч, а в дальнейшем, если АЧТВ не выходит за рамки терапевтических значений, определять 1 раз в день. Наиболее точно антикоагулянтный эффект гепарина характеризует его концентрация в крови или анти-Ха-активность (целевые значения 0,3–0,7 ЕД/мл).

Подробно мониторинг при терапии гепарином описан в соответствующей главе.

#### 12.2.7. Резистентность к гепарину

О резистентности к гепарину говорят при необходимости применения больших доз гепарина (более 35 тыс. ЕД/сут) для достижения терапевтических значений АЧТВ. Установлен целый ряд патогенетических механизмов гепаринорезистентности:

- ♦ дефицит антитромбина III (как в результате наследственного дефекта гемостаза, так и при-

обретенного характера: ДВС-синдром, нефротический синдром, энтеропатии);

- ◆ увеличение скорости выведения гепарина;
- ◆ повышенное содержание белков, связывающих НГ (связывание НГ с PF4 тромбоцитов, повышение уровня фактора VIII, фибриногена, который является острофазовым показателем и увеличивается в условиях системного воспалительного ответа).

Одной из самых частых причин гепаринорезистентности является повышение уровня фактора VIII. При этом даже высокие дозы гепарина не ингибируют избыток фактора VIII. Активность FVIII, как уже упоминалось выше, является одним из определяющих факторов величины АЧТВ. Таким образом, при увеличении в крови уровня фактора VIII наблюдается диссонанс между небольшим увеличением АЧТВ и высоким уровнем гепарина, определяемым по анти-Ха-активности. По данным рандомизированного контролируемого исследования М. Levine и соавт. (1994), частота рецидивов тромбозоболоческих осложнений у пациентов с гепаринорезистентностью при применении высоких доз гепарина под контролем АЧТВ и при применении более низких доз гепарина под контролем концентрации препарата в крови (0,35–0,7 ЕД/мл) не отличалась. Таким образом, у пациентов с резистентностью к гепарину (у которых для достижения терапевтических значений АЧТВ необходимо введение гепарина в дозе более 40 тыс. ЕД/сут) терапию рекомендуется проводить под контролем концентрации гепарина в крови.

### 12.2.8. Осложнения гепаринотерапии

**Геморрагические осложнения.** Наиболее характерными осложнениями гепаринотерапии являются кровотечения. В среднем геморрагические осложнения развиваются у 5% пациентов, получающих терапевтические дозы гепарина. Фатальные геморрагические осложнения составляют 7 случаев на 1000 курсов терапии. Развитие кровотечений в большей степени зависит от общей суточной дозы, чем от метода введения гепарина, что объясняет более частое развитие геморрагий при прерывистом внутривенном введении гепарина, так как для достижения терапевтического уровня антикоагуляции необходимы более высокие суточные дозы.

Риск геморрагий повышается и при одновременном назначении антитромбоцитарных препаратов, тромболитиков и других препаратов, потенцирующих антикоагулянтный эффект гепарина.

Риск геморрагических осложнений повышается и при ряде клинических состояний, таких как почечная

недостаточность, пептическая язва, открытая раневая поверхность, пожилой возраст (старше 60 лет).

Одними из возможных осложнений являются гепарин-индуцированные тромбоцитопения и тромбоз, которые будут обсуждаться в отдельной главе.

**Остеопороз** развивается обычно при длительной терапии гепарином (более 6 мес.), что важно учитывать при ведении беременных, которым в ряде случаев показана перманентная антикоагуляция в течение всего гестационного процесса, часто в условиях гипокальциемии, свойственной беременности. Однако чаще остеопороз развивается при назначении терапевтических доз (обычно более 15 тыс. ЕД/сут). Эпидемиологические данные о частоте развития остеопороза при беременности весьма ограничены, кроме того, необходимо учитывать, что беременность сама по себе является фактором риска остеопороза. При длительном применении высоких доз гепарина наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани.

В рандомизированном исследовании R. Howel и соавт. (1983) частота компрессионных переломов позвоночника при применении НГ на протяжении беременности составила 5%. По другим данным, частота симптомных переломов позвоночника вследствие остеопороза наблюдалась у 2,2% пациенток, принимавших НГ в течение беременности, при этом риск переломов прямо зависел от дозы препарата [Dahlman et al., 1993].

Согласно последним данным, остеопороз является нечастым осложнением терапии гепарином и наблюдается примерно в 5% случаев при длительном применении высоких доз препарата [Bick et al., 2006]. При применении НМГ риск остеопороза ниже, чем при использовании НГ. При длительности терапии более 6 мес. в дозе 20 тыс. ЕД/сут или более 3 мес. в дозе, превышающей 20 тыс. ЕД/сут, рекомендовано проводить денситометрию. Денситометрия также показана до начала и в процессе лечения при планировании длительной терапии (более 1 года) с применением НГ или НМГ. При выявлении признаков остеопороза при необходимости продолжения терапии могут применяться такие препараты, как алендронат. Кроме того, профилактически во время беременности рекомендуется прием препаратов кальция в суточной дозе 1500 мг.

Механизмы развития остеопороза до сих пор не ясны. Возможно, гепарин прямо активирует остеокласты, снижая активность остеобластов, потенцирует активность коллагеназы и/или возможно нарушает метаболизм витамина D. Известно, что гепарин не оказывает действие на функцию паратгормона.

**Кожные реакции.** Одним из возможных осложнений являются кожные реакции. В большинстве случаев это папулы или эритемы в местах подкожных инъекций, не превышающие 1 см в диаметре. Возможно также развитие аллергических реакций по типу крапивницы. В исследованиях показана хорошая местная переносимость надропарина кальция. За счет кальциевой соли боль после инъекции была значительно менее выражена при использовании надропарина, чем после инъекции эноксапарина [Albanese C. et al. // *Curr. Ther. Res.* — 1992. — V. 37. — P. 469–475; Billon N. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1994. — V. 37. — P. 395–397].

Тяжелым осложнением являются гепарин-индуцированные кожные некрозы. Они могут развиваться как при подкожном, так и при внутривенном введении гепарина и проявляются чаще на 5–10-й день после начала лечения, в основном на конечностях, лице и брюшной стенке. Первоначально образуются эритематозные высыпания, которые быстро трансформируются в буллы с геморрагическим содержимым и некротизируются. Патофизиологические механизмы этого явления до конца не ясны. У большинства пациентов выявляются антитела к PF4-тромбоцитам (как при гепарин-индуцированной тромбоцитопении — ГИТ), а в 25% случаев наблюдается развитие клинических симптомов ГИТ и тромбоза. При появлении кожных некрозов необходима срочная отмена НГ или НМГ.

**Анафилактические реакции.** Реакции гиперчувствительности редки и обычно развиваются у пациентов, ранее получавших гепарин. В основном эти реакции связаны с недостаточной «очисткой»

различных коммерческих гепаринов. Критическим является срочное прекращение введения препарата.

**Эозинофилия.** В 5–10% случаев при терапии НГ/НМГ наблюдается развитие эозинофилии, которая в большинстве случаев не сопровождается клиническими проявлениями (кожными реакциями, другими аллергическими реакциями). Восстановление нормальной формулы крови происходит через 4–8 нед. после отмены препарата.

**Повышение уровня печеночных трансаминаз** крайне редко наблюдается при гепаринотерапии, есть данные об одновременном развитии тромбоцитопении. Хотя механизм этого феномена не ясен, существует клиническое сходство с HELLP-синдромом у беременных. В основном гинерферментемия наблюдается при длительном применении гепарина. Уровень печеночных ферментов возвращается к нормальным значениям после отмены препарата.

**Другие осложнения.** Возможными осложнениями гепаринотерапии являются гипоальдостеронизм и, как следствие, натриурия и гиперкалиемия. Часто это связано с супрессией высвобождения альдостерона и, отчасти, со снижением количества и аффинности рецепторов ангиотензина I. Частота этого осложнения — 5–7%, однако редко возможно развитие клинических проявлений при наличии сопутствующих состояний — нарушении функции почек, сахарном диабете или применении калий-сберегающих диуретиков, ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Некоторые осложнения гепаринотерапии и их механизмы указаны в табл. 12.1.

Таблица 12.1

Осложнения гепаринотерапии

Проявления	Возможные механизмы
Кровотечение	Дозозависимый антикоагулянтный эффект
Аллергические реакции: ◆ крапивница ◆ астма ◆ ринит	Дозонезависимые эффекты, связанные с дегрануляцией тучных клеток при контакте с гепарином
Тромбоцитопения	Дозонезависимый эффект, формирование антител к PF4, нейтрофил-активирующий пептид-2 (NAP-2) или IL-8
Остеопороз	Дозозависимая ингибция остеобластов
Артериальные тромбозы	Агрегация тромбоцитов («белый сгусток» при ГИТ II)
Гипонатриемия	Ингибция высвобождения альдостерона
Гепаринорезистентность	Повышение уровня PF4, реактантов острой фазы, снижение уровня АТ III
Боли в груди	Возможно, IgE, иммунообусловленная реакция анафилактического типа

### 12.2.9. Тактика при кровотечениях, связанных с применением гепарина

Одним из самых опасных осложнений терапии гепарином являются геморрагические осложнения. Антагонистом гепарина является протамина сульфат, который обладает свойствами основания и связывает положительно заряженный гепарин с образованием нерастворимого комплекса. Источником получения протамина сульфата является сперма рыб. Период полужизни протамина сульфата составляет в среднем 90 мин. Вводят препарат внутривенно; 1 мг протамина нейтрализует 100 ЕД гепарина. Таким образом, если кровотечение возникло сразу после болюсного введения гепарина в дозе 5000 ЕД, потребуется болюсное введение 50 мг протамина. При возникновении геморрагических осложнений на фоне постоянной внутривенной инфузии гепарина, при расчете дозы протамина учитывается доза введенного гепарина за последние несколько часов, так как период полужизни гепарина невелик и составляет примерно 60 мин. Так, при скорости инфузии 1250 ЕД/ч доза протамина должна составлять 30 мг. Через 30 мин после прекращения внутривенного введения НГ используется половинная доза протамина сульфата. Для нейтрализации антикоагулянтного эффекта гепарина при подкожном введении может потребоваться длительная инфузия протамина под контролем АЧТВ. Первоначально контроль АЧТВ проводят через 5–15 мин после введения протамина сульфата и далее по необходимости.

Одним из осложнений при применении протамина сульфата являются аллергические реакции (такие как гипотензия, брадикардия, вплоть до анафилактического шока). Отчасти их можно избежать, вводя протамина сульфат медленно (в течение 1–3 мин). Пациенты, получавшие ранее протамина-содержащий инсулин, имеющие аллергические реакции на рыбу или у которых протамина сульфат применялся ранее, представляют группу риска по развитию аллергических реакций (вплоть до анафилактического шока). У таких пациентов перед введением протамина сульфата целесообразно ввести антигистаминный препарат или глюкокортикоид.

### 12.2.10. Противопоказания и предостережения

Несмотря на то что гепарин имеет широкие показания, прежде чем перейти к их изложению следует отметить, что игнорирование противопоказаний может не только дискредитировать гепаринотерапию, но и иметь тяжелые последствия.

Противопоказаниями к гепаринотерапии являются аллергия к препарату, эпизоды ГИТ II в анамнезе, а также наследственные и приобретенные дефекты гемостаза, предрасполагающие к геморрагиям (гемофилии, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, гипофибриногенемия, гипотромбинемия и пр.), при которых минимальная гепаринемия может спровоцировать опасные для жизни кровотечения или, редко, тромбозы и тромбоемболии (в случае наличия гепаринозависимых антител и/или ГИТ II в анамнезе). При этом следует учитывать, что гипотромбинемия, вызванная назначением антагонистов витамина К, является лишь временным противопоказанием к гепаринотерапии — на период действия оральных антикоагулянтов.

Противопоказаниями к применению гепарина являются тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , активное кровотечение (за исключением ДВС-синдрома). В связи с повышенным риском кровотечений с осторожностью следует применять гепарин у пожилых пациентов (старше 60 лет), при наличии почечной и печеночной недостаточности.

Применение малых доз гепарина, не сопровождается увеличением частоты геморрагических осложнений, обеспечивает надежный противотромботический эффект. Однако следует отметить, что даже применение профилактических доз гепарина может осложниться кровотечением, если не учитывать возможное потенцирование антикоагулянтного эффекта другими одновременно применяемыми лекарственными средствами. Риск кровотечений при гепаринотерапии возрастает при применении высоких доз препарата, при одновременном проведении тромболитической терапии или применении тромботических рецепторов IIb/IIIa (подобная комбинация используется при проведении чрескожных вмешательств на коронарных артериях). Следует избегать одновременного применения больших доз гепарина и декстранов, а также антиагрегантов и оральных антикоагулянтов. Исключением является переход с малых доз гепарина на оральные антикоагулянты.

Являясь составной частью инфузионной терапии, декстраны оказывают благоприятное влияние на систему микроциркуляции. На систему гемокоагуляции декстраны оказывают многоплановое действие. Следует помнить, что эти препараты снижают структурную свертываемость, что часто приводит к формированию рыхлого сгустка неправильной структуры, легко поддающегося лизису плазмином. Поэтому сочетание гепарина с декстраном требует от врача

мер, предупреждающих геморрагические осложнения в процессе сочетанной терапии. К таким мерам относятся: во-первых, уменьшение количества вводимого гепарина и декстранов; во-вторых, контроль сочетанной терапии должен включать и оценку структурного аспекта коагуляции (с помощью тромбоэластографии).

Во избежание геморрагических осложнений внутривенную инфузию гепарина прекращают за 4–6 ч до оперативного вмешательства, подкожные инъекции гепарина отменяют за 24 ч до операции или заменяют их на внутривенную инфузию при высоком риске тромбоэмболических осложнений.

## 12.3. Низкомолекулярный гепарин

### 12.3.1. Общая характеристика группы препаратов

Несмотря на множество плюсов применения обычного, нефракционированного или, иначе, высокомолекулярного гепарина, он обладает рядом нежелательных побочных эффектов, которые в основном предопределены его структурой. НГ представляет собой, как уже указывалось, смесь кислых макромолекулярных цепей сульфатированных анионов мукополисахаридов с высоковариабельной молекулярной массой от 4000 до 40 кДа.

Основные эффекты НГ — антитромбиновый и анти-Ха. Он является катализатором образования комплексов АТ III с тромбином, а также НС II—тромбин и комплексов АТ III с рядом факторов свертывания (Ха, XIIa, XIa, IXa). Кроме того, характерна высокая аффинность к vWF. Для ингибирования тромбина необходимо, как минимум, наличие не менее 18 сахарных остатков в молекуле гепарина, что имеет место при молекулярной массе не менее 5400 Да. Соотношение у НГ активности анти-IIa/анти-Ха составляет 1:1.

Вследствие гетерогенности структуры НГ имеет низкую биодоступность (30%), так как связывается с множеством белков, клеток (макрофаги, клетки эндотелия и т.д.), кроме того, НГ подвержен влиянию PF4, образуя комплекс PF4—гепарин. Это чревато возникновением гепариновой иммунной тромбоцитопении вследствие образования антител к этому комплексу. Такая тромбоцитопения часто осложняется тромбозами.

Негеморрагические осложнения, которые во многом ограничивают применение гепарина, обусловлены антитромбин-зависимыми механизмами и его способностью к взаимодействию с различными белками организма, включая тромбоцитарные, плазмен-

ные, эндотелиальные. Так, с феноменом связывания с белками связан вариабельный антикоагулянтный эффект, феномен гепаринорезистентности. Взаимодействие гепарина с эндотелиоцитами и макрофагами обуславливает свойство дозозависимого выведения из организма. Кроме того, гепарин не в состоянии инактивировать фактор Ха в составе протромбиназного комплекса и тромбин, связанный с фибрином или с субэндотелиальным матриксом. Таким образом, антикоагулянтный эффект гепарина существенно изменяется под влиянием фибрина, белков плазмы, эндотелия, тромбоцитарных факторов. На поверхности тромбоцита фактор Ха оказывается защищенным от воздействия гепарина, кроме того, тромбоциты ингибируют функцию тромбина за счет экспрессии PF4, нейтрализующего гепарин.

Одним из нежелательных эффектов гепарина является также его способность снижать уровень АТ III при использовании больших доз, что также может вызвать состояние гиперкоагуляции и стать причиной тромбоза. Понятно, что увеличение дозы гепарина в такой ситуации не приводит к антикоагулянтному эффекту.

При внутривенном введении время полужизни гепарина составляет 2 ч, что требует частого его введения; при подкожном введении время полужизни НГ увеличивается за счет длительного всасывания из подкожного депо: в этом случае возможно применение НГ 2 раза в день через 12 ч. Применение гепарина связано с определенными техническими трудностями, в частности необходимостью длительных внутривенных инфузий, частых подкожных инъекций, постоянного лабораторного контроля. К другим побочным эффектам НГ относится остеопороз, алоpecia, некроз кожи; возможно проявление реакции гиперчувствительности.

В результате исследований, проводимых последние 20 лет и посвященных поиску форм гепарина, которые бы наилучшим образом отвечали соотношению структура/активность, был синтезирован низкомолекулярный гепарин, который включал фракции с более короткими молекулярными цепями и лучшим антитромботическим эффектом.

### 12.3.2. Химическая структура

Низкомолекулярный гепарин получают путем деполимеризации НГ, его молекулярная масса колеблется в пределах от 4 до 8 кДа. Деполимеризация может быть осуществлена химическим, энзиматическим



и физическим методом (излучение). На сегодняшний день существует множество НМГ, производимых разными странами и различными способами, что об-

условливает и некоторые отличия в биологической активности этих препаратов (табл. 12.2). При подборе терапии следует учитывать, что различные препараты

Таблица 12.2

Сравнительная характеристика препаратов низкомолекулярного гепарина

Препарат	Средняя молекулярная масса, Да	Отношение анти-Ха-и антитромбиновой активности	Метод получения
Надропарин кальция (фраксипарин)	4300	3,5	Дезаминирование азотной кислотой
Эноксапарин натрия (клексан, ловенокс)	4500	3,8	Расщепление с $\beta$ -элиминированием щелочью
Далтепарин натрия (фрагмин)	6000	2,7	Дезаминирование азотной кислотой
Ревипарин натрия (кливарин)	3900	3,5	Дезаминирование азотной кислотой
Тинзапарин натрия (инногеп)	4500	1,9	Расщепление с $\beta$ -элиминированием гепариназой

Таблица 12.3

Сравнительная характеристика НГ и НМГ

	НГ	НМГ
Молекулярная масса	В среднем 15–20 кДа	В среднем 5400 Да
Биодоступность	30%	100%
Элиминация из организма	Клеточная сатурация	В основном почки
Способность связываться с эндотелиальными клетками	+	–
Противотромбоэмболический эффект обусловлен	В основном антитромбиновой активностью	На 30% — анти-Ха-активностью, на 70% — через высвобождение ТФ
Гипокоагуляция	Вызывает	Не вызывает
АЧТВ	Удлиняет	В профилактических дозах не удлиняет; в терапевтических — удлиняет незначительно
Рикошетные тромбозы	+	–
Аутоиммунная тромбоцитопения	+	Очень редко
Необходимость лабораторного контроля	+	Очень редко
Трансплацентарный переход	–	–
Осложнения терапии: геморрагии, алопеция, остеопороз	+	Редко
Повышение проницаемости сосудистой стенки	+	–
Дозозависимый клиренс	+	–
Ингибция связывания фактора Ха с тромбоцитами	–	+
Ингибция функции тромбоцитов	++	++++
Количество сахаридных единиц	40–50	13–22

НМГ обладают отличающимися свойствами, что может отразиться на их клинической эффективности. Таким образом, результаты, полученные в исследованиях с использованием одного препарата НМГ, нельзя переносить на другие препараты данной группы. При выборе препарата и режимов его применения необходимо руководствоваться данными об эффективности и безопасности каждого конкретного препарата для каждого показания в отдельности.

### 12.3.3. Фармакокинетика

Изменение структуры молекулы гепарина, т.е. уменьшение молекулярной массы почти в 3 раза, повлекло за собой и изменения в фармакодинамике и фармакокинетике. Для НМГ характерны более высокая биодоступность, чем у НГ, — почти 100%, больший период полужизни; они меньше связываются с различными белками, клетками; проявляют меньшую аффинность к vWF; почечный клиренс намного превалирует над клеточным (что важно учитывать у больных с почечной недостаточностью, особенно при клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); намного меньше, чем НГ, связываются с клетками эндотелия, что также обеспечивает длительную циркуляцию препарата в плазме крови (в 2–4 раза дольше по сравнению с НГ). Максимальный уровень анти-Ха-активности в плазме достигается через 3–4 ч и сохраняется 12 ч и более. Вследствие высокой биодоступности, более длительного периода полужизни, отсутствия зависимости клиренса от дозы препарата антикоагулянтный эффект НМГ, по сравнению с НГ, более предсказуем. Для поддержания необходимого уровня антикоагуляции достаточно введения НМГ 1–2 раза в день.

При беременности фармакокинетика НМГ может меняться вследствие увеличения объема распределения препарата и скорости его клиренса, поэтому предпочтительно применять его 2 раза в день. Сравнительная характеристика НМГ и НГ представлена в табл. 12.3.

### 12.3.4. Механизм действия низкомолекулярного гепарина

Основное отличие механизма действия НМГ на систему гемостаза от НГ состоит в том, что НМГ обладает в основном анти-Ха-активностью, т.е. анти-тромбиновой.

Антикоагулянтный эффект НГ, как известно, зависит от уникального пентасахарида, который, свя-

зываясь с АТ III, потенцирует ингибицию тромбина и фактора Ха антитромбином. Однако только около  $1/3$  всех молекул гепарина содержит эту уникальную пентасахаридную последовательность. Именно пентасахаридная последовательность обуславливает высокую аффинность к АТ III. Таким образом, почти  $2/3$  гепарина обладает минимальной антикоагулянтной активностью при терапевтических концентрациях, которые применяются в клинике. Для ингибиции тромбина гепарин должен формировать «мост», соединяющий АТ III и тромбин, однако для ингибиции FXa такое взаимодействие не требуется. Молекулы гепарина с количеством сахаридных единиц менее 18 неспособны одновременно связывать тромбин и АТ III и в результате не могут катализировать ингибицию тромбина. Фракции гепарина, содержащие меньшее количество сахаридов, способны катализировать ингибицию фактора Ха, при этом АТ III обеспечивает высокую аффинность пентасахаридной последовательности. Поскольку молекулы НМГ в большем количестве содержат фракции с массой менее 5000 Да, они в основном обладают анти-Ха-активностью.

Однако если в состав НМГ входят фракции, имеющие массу более 5400 Да, что эквивалентно наличию более 18 дисахаридных остатков, то также проявляется анти-IIa-активность. Так, для одного из первых НМГ, фраксипарина, молекулярная масса которого в среднем составляет 4500 Да, благодаря наличию фракций с  $M_r > 5400$  Да, характерно соотношение активностей анти-IIa/анти-Ха = 1:4.

Характерно также, что нефракционированный гепарин не способен ингибировать фактор Ха, связанный с тромбоцитами, в отличие от НМГ.

Низкомолекулярный гепарин способствуют также активации фибринолиза путем освобождения из эндотелия тканевого активатора плазминогена t-PA; кроме того, он меньше подвержен действию PF4 и, соответственно, реже вызывает гепариновую иммунную тромбоцитопению.

Долгое время противотромботический эффект НМГ связывали исключительно с анти-Ха-активностью, пока не выяснилось, что только 30% активности НМГ осуществляется через АТ III и 70% — через так называемый ингибитор внешнего пути свертывания ТФPI и такие фармакологические эффекты (см. ниже), как высвобождение из эндотелия антиагрегантных субстанций (простациклина) и пр. Это объясняет, почему у пациентов сохраняется «антитромботическое состояние» после подкожного введения профилактической дозы НМГ (фраксипарина) в течение 24 ч,

несмотря на то что уже через 12 ч после инъекции анти-Ха-активность не обнаруживается.

#### Эффекты НМГ, не связанные с взаимодействием с АТ III

1. Высвобождение TFPI.
2. Взаимодействие с гепарин-кофактором II.
3. Ингибция прокоагулянтного действия лейкоцитов.
4. Активация фибринолиза.
5. Связывание с белками.
6. Модуляция сосудистого эндотелия (рецепторно- и нерепепторно-обусловленная).

Благодаря успехам в области исследования системы гемостаза, на сегодняшний день известно, что в генезе большинства тромботических проявлений огромную роль играет активация внешнего пути свертывания и выделение в кровь тканевого фактора TF. Этот механизм является доминирующим во время беременности, в перинатальном и послеоперационном периодах, при гнойно-септических заболеваниях, АФС, ожирении, онкологических заболеваниях, множестве кардиоваскулярных заболеваний и ряде связанных с ним состояний (пороки сердца, нестабильная стенокардия, атеросклероз, искусственные клапаны сердца, наличие кава-фильтра, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика), а также при ряде тяжелых состояний: ТЭЛА, острый респираторный дистресс-синдром легких, отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами и др.

TFPI-фактор или LACI-фактор (липопротеин-ассоциированный ингибитор коагуляции) является мощным естественным ингибитором внешнего пути свертывания. НМГ значительно повышают его уровень в крови. Он контролирует обусловленный фактором Ха отрицательный *feed-back*-механизм и ингибирует комплексы TF—FVII—ФЛ и TF—FVIIa—ФЛ—FXa, которые через образование протромбиназы ведут к генерации тромбина и, затем, фибрина. Для TFPI характерны и другие потенциально антитромботические фармакологические свойства:

- ◆ взаимодействие с ЛПНП с изменением их патологической роли (особенно при атеросклерозе);
- ◆ взаимодействие с сосудистым эндотелием;
- ◆ ингибитор образования протеиназ;
- ◆ ингибитор обусловленной тканевым фактором активации тромбоцитов и макрофагов;
- ◆ модуляция эндогенных GAG;
- ◆ нейтрализация эндогенно образующегося тканевого фактора;
- ◆ прямой ингибитор фактора Ха и эластазы;
- ◆ регуляторная функция.

В нормальных физиологических условиях TFPI первично синтезируется в микроваскулярном эндотелии и в небольших количествах мегакариоцитами и макрофагами, и не синтезируется нормальными гепатоцитами или эндотелием крупных сосудов (большого калибра); незначительные количества TFPI исходят из фибробластов, однако при активации этих клеток уровень TFPI увеличивается в 6–8 раз.

Таким образом, *in vivo* существует 3 пула TFPI: 80–85% связано с гликозаминогликанами эндотелиоцитов, 10% связано с липопротеинами в плазме и 3% представлено в тромбоцитах. TFPI имеет  $M_r = 42$  кДа и включает в себя 3 участка с ингибиторной активностью.

Ингибция каталитической активности комплекса TF—FVIIa—ФЛ—FXa осуществляется в 2 этапа:

- 1) средний домен TFPI связывает фактор Ха;
- 2) первый домен TFPI связывает фактор VIIa в комплексе TF—FVII—ФЛ.

Функция домена III не совсем ясна, хотя известно, что благодаря наличию C-терминального катионного «хвоста» TFPI может связываться с гликозаминогликанами на поверхности клеток.

В экспериментальных условиях при применении синтетических TFPI (синтезирован как TFPI с доменами I и II, так и TFPI, включающий все три домена) была установлена их протекторная роль в возникновении тромбозов и ДВС-синдрома, обусловленных введением тканевого тромбoplastина и эндотоксина. Кроме того, был изучен эффект TFPI на рестеноз после повреждения интимы на модели животных. TFPI значительно снижал частоту возникновения рестенозов, обусловленных гиперплазией интимы после артериальных вмешательств. Это свидетельствует об особой роли TFPI при множестве кардиоваскулярных заболеваний и состояний, протекающих с TF-индуцированной гиперкоагуляцией, таких как нестабильная стенокардия, атеросклероз, искусственные клапаны сердца, кава-фильтр, чрескожная транслюминальная ангиопластика.

Следует отметить, что различия низкомолекулярных гепаринов проявляются и на уровне стимуляции высвобождения TFPI. Так, при внутривенном введении НМГ (100 анти-Ха МЕ/кг) приматов уровень высвобожденного TFPI колебался от 110 нг/мл для далтепарина и надропарина кальция до 150 нг/мл для тинзапарина [Weitz et al., 1997]. А при подкожном введении, наоборот, максимальный антигенный уровень TFPI наблюдался при применении эноксапарина [Freed et al., 1996]. Таким образом, эти расхождения могут лежать в основе различий антикоагулянтных свойств низкомолекулярных гепаринов.

Следует отметить, что при применении НМГ наблюдается гораздо менее выраженное высвобождение vWF по сравнению с НГ. Высвобождение vWF происходит при повреждении эндотелия. Взаимодействуя с рецепторами тромбоцитов IIb/IIIa, vWF активирует адгезию тромбоцитов к обнаженному субэндотелию и их агрегацию. Кроме того, vWF связывает фактор VIII, предотвращая инактивацию FVIIIa под действием протеина С и способствуя усилению образования фактора Ха и тромбина по внутреннему пути коагуляции. Повышение уровня vWF является маркером активации тромбоцитов, может способствовать развитию тромбозов и служить маркером неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, нестабильной стенокардии) [Montalescot et al., 1999]. И вновь между эффектами разных НМГ были выявлены различия. В недавнем исследовании G. Montalescot и соавт. (2000) было показано, что при применении у пациентов с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без зубца Q эноксапарина наблюдается статистически достоверно более выраженное подавление высвобождения vWF по сравнению с использованием НГ или далтепарина.

Возвращаясь к эффектам НМГ, следует отметить, что независимо от патогенетического механизма тромбозов общим для них является активация тромбинового пути, и преимуществом НМГ является их способность препятствовать образованию тромбина различными путями. Если же учесть меньшую зависимость противотромботического эффекта НМГ от уровня АТ III, чем у НГ, то можно думать о более успешном применении НМГ у больных с дефицитом АТ III.

Таким образом, НМГ влияет на все компоненты механизма гемостаза: эндотелий, тромбоциты, факторы коагуляции, фибринолитическую систему.

Однако, по последним данным, эффекты гепарина могут быть обусловлены не только его антикоагулянтными свойствами. На сегодня доказана взаимосвязь

процессов воспаления и коагуляции, которые могут взаимно активировать друг друга, приводя к формированию порочного круга. Так, помимо функции инициатора процессов коагуляции, тканевый фактор обладает еще и провоспалительной активностью, и его экспрессия значительно возрастает под влиянием провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ). Тромбин и фактор Ха, взаимодействуя с рецепторами из семейства PARs, активируют продукцию провоспалительных цитокинов и процессы пролиферации, являющиеся ключевым звеном патогенеза атеросклероза, опухолевого роста.

В последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния НМГ на процессы воспаления и возможность его применения для лечения различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, бронхиальную астму, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания. Так, НМГ обладает способностью ингибировать лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, являющиеся ключевым звеном процессов воспаления [Salas et al., 2000]. Наличие анти-Ха-активности позволяет блокировать не только коагуляцию, но и процессы воспаления. НМГ обладает также антицитокиновым свойством вследствие подавления продукции важнейшего провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ . НМГ способен подавлять экспрессию ТФ, индуцированную под влиянием провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ). Ключевым этапом воспалительного ответа является взаимодействие лейкоцитов при помощи Р-селектинов с сосудистой стенкой. Показано, что гепарин обладает способностью блокировать такое взаимодействие, что еще раз подтверждает наличие у данного препарата противовоспалительных свойств. В настоящее время ведется разработка и испытания модифицированных производных гепарина, которые в меньшей степени влияют на коагуляцию и основной задачей которых является подавление воспалительного ответа [Gao et al., 2005]. Интересно, что, по

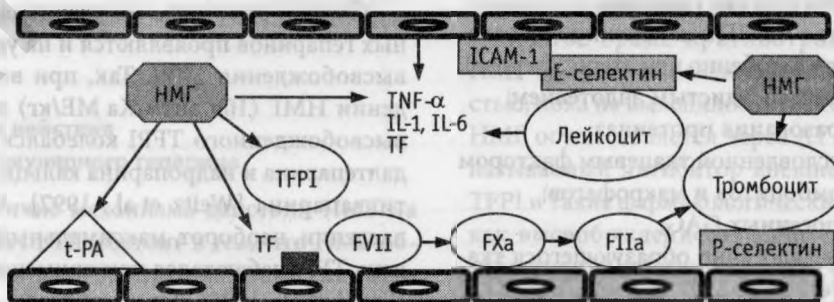


Рис. 12.1. Современные представления о механизме действия НМГ: антикоагулянтные и противовоспалительные свойства

последним данным, НМГ обладает большей противовоспалительной активностью по сравнению с НГ. Так, в экспериментальном исследовании A. Vignoli и соавт. (2006) далтепарин в большей степени, чем НГ препятствовал экспрессии ТФ в культуре эндотелиальных клеток под действием компонента клеточной стенки бактерий липополисахарида и в отличие от НГ, способствовал экспрессии тромбомодулина.

На рис. 12.1 обобщены современные представления о механизме действия НМГ.

#### Механизмы действия НМГ

1. Антикоагулянтной эффект достигается за счет:
  - анти-Ха-активности и антитромбиновой активности;
  - высвобождения TFPI.
2. Механизмы противовоспалительной активности:
  - ингибирование лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий;
  - антицитокиновые свойства (подавление экспрессии TNF- $\alpha$ );
  - подавление экспрессии ТФ на эндотелии.
3. Активация фибринолиза:
  - увеличение синтеза тканевого активатора пламиногена (t-PA) TFPI;
  - подавление активации тромбоцитов за счет супрессии высвобождения vWF.

#### 12.3.5. Основные преимущества низкомолекулярного гепарина перед нефракционированным

Благодаря меньшей молекулярной массе и большей биодоступности НМГ дольше циркулирует в крови и обеспечивает продолжительный противотромботический эффект в значительно меньших суточных дозах, поэтому возможно однократное подкожное введение препарата. Препараты (в частности, фраксипарин) не вызывают образование гематом в области инъекций. Пик анти-Ха-активности достигается в течение 3–5 ч, при этом антикоагулянтный ответ на НМГ более предсказуемый по сравнению с НГ. Период полувыведения НМГ более длительный, чем у НГ (5–6 ч), и не является дозозависимым.

Одно из важнейших качественных отличий НМГ от НГ — способность существенно не удлинять такие показатели, как АЧТВ, ТВ и др., что преимущественно связано с воздействием на фактор Ха и ингибированием внешнего пути свертывания.

Низкомолекулярный гепарин в гораздо меньшей мере подвержен влиянию PF4, соответственно, край-

не редко вызывает тромбоцитопению и не вызывает гепарин-индуцированные тромбозы.

Низкомолекулярный гепарин обладает рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином.

- ◆ Более предсказуемое антикоагулянтное действие.
- ◆ Длительность действия и возможность подкожного введения 1–2 раза в день.
- ◆ Меньший риск геморрагических осложнений.
- ◆ Меньший риск развития остеопороза.
- ◆ Минимальный риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, так как НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и PF4.
- ◆ Отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле в период лечения.
- ◆ Хорошая биодоступность и быстрое всасывание при подкожном введении.

#### 12.3.6. Контроль терапии низкомолекулярным гепарином

Учитывая механизмы действия НМГ и результаты применения их в широкой клинической практике, большинство исследователей склоняются к мысли, что нет необходимости в лабораторном контроле при использовании НМГ в терапевтических и тем более в профилактических целях. Оценку антикоагулянтного эффекта НМГ можно проводить по определению анти-Ха-активности. Оптимальное время для определения анти-Ха-активности — через 4 ч после подкожной инъекции НМГ. В большинстве случаев при выборе дозы НМГ можно ориентироваться только на массу тела больного. Контроль анти-Ха-активности требуется у пациентов с почечной недостаточностью, ожирением, антифосфолипидным синдромом, а также при беременности, особенно у пациенток с высоким риском тромбоэмболических осложнений (например, при наличии искусственных клапанов сердца).

Большое значение в диагностике тромбофилических состояний, установлении показаний для антикоагулянтной терапии, контроле ее эффективности и коррекции доз имеет определение маркеров тромбофилии: D-димера, ТАТ, F1+2.

#### 12.3.7. Клиническое применение низкомолекулярного гепарина

Спектр заболеваний и патологических состояний, при которых НМГ эффективен, чрезвычайно широк. В настоящее время НМГ широко применяется

в клинической практике для профилактики венозных тромбозов, тромбоз эмболии и их лечения.

Профилактика фатальной ТЭЛА подразумевает:

- а) вторичную профилактику, что включает раннее выявление и лечение субклинических венозных тромбозов;
- б) первичную профилактику тромбоза глубоких вен.

Конечно, первичная профилактика является наиболее предпочтительной и в первую очередь должна осуществляться в ситуациях высокого риска развития ТГВ.

Идеальный тромбопрофилактический препарат должен эффективно предотвращать развитие тромбоза, не иметь серьезных побочных эффектов, быть достаточно простым в применении и не требовать лабораторного мониторинга. Низкомолекулярный гепарин обладает многими качествами из перечисленных выше.

Поскольку НМГ лишен большинства побочных эффектов, свойственных НГ, и так как его антикоагулянтный эффект в ответ на фиксированную дозу более предсказуем, без сомнения, НМГ является препаратом выбора для профилактики ТГВ — как послеоперационных, так и в случаях повышенного риска развития ТГВ, не связанного с хирургическим вмешательством (АФС, беременность, злокачественные опухоли и пр.).

При этом профилактические дозы НМГ обычно не превышают 3400 анти-Ха МЕ и вводятся подкожно 1 раз в день. Длительность профилактики в разных клинических ситуациях различная и прежде всего зависит от причины повышения риска тромбоза. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, посвященные разработке оптимальных режимов профилактики НМГ при различных клинических состояниях.

Большим преимуществом профилактики НМГ является также то, что пациенты самостоятельно могут осуществить ее дома, поскольку в отличие от НГ нет необходимости контроля дозы. Конечно же, следует сделать оговорку относительно пациентов с коморбидными состояниями и высоким риском геморрагических осложнений, которые должны получать терапию в лечебном учреждении.

Традиционно группу высокого риска развития ТГВ и ТЭЛА составляют пациенты ортопедической хирургии, пациенты с онкологическими заболеваниями и предстоящим оперативным вмешательством в связи с основным заболеванием, а также другие категории, как то пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в частности, с фибрилляцией предсердий, искусственными клапанами сердца) и беременные

с искусственными клапанами сердца, генетическими формами тромбофилии и/или АФС и рецидивирующими тромбозами и пр.

У онкологических больных эффективна длительная (не менее 1–3 мес.) профилактика ТГВ низкомолекулярным гепарином, поскольку тромбофилическое состояние после хирургического вмешательства у них сохраняется дольше, что связано не только с выбросом большого количества тромбопластических субстанций в кровь во время операции, но и характером основного заболевания. В настоящее время интенсивно исследуются возможности постоянной антикоагуляции у пациентов со злокачественными опухолями, однако поскольку профилактика НМГ подразумевает определенный временной отрезок, речь идет о возможности в дальнейшем перманентной пожизненной антикоагуляции варфарином в так называемых мини-дозах (менее 2,5 мг).

В случаях среднего и низкого риска ТГВ НМГ назначается по крайней мере в течение 10 дней после операции.

Таким образом, НМГ эффективно снижает частоту послеоперационных тромбозов (почти на 70%) и не повышает риск серьезных геморрагических осложнений при предоперационном назначении. В случаях, когда НМГ назначается в послеоперационном периоде, он не повышает риск геморрагий.

Роль НМГ в лечении клинических состояний, не связанных с оперативным вмешательством, в настоящее время интенсивно изучается. К таким состояниям относятся нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, заболевания периферических сосудов, гемодиализ и пр.

Так, в острую фазу нестабильной стенокардии подкожное введение фраксипарина дважды в день в фиксированной дозе в зависимости от массы тела (214 анти-Ха ЕД/кг или 80 анти-Ха ЕД/кг) в сочетании с аспирином (200 мг/сут) более эффективно, чем лечение только аспирином или НГ в сочетании с внутривенным гепарином.

Интенсивно изучаются возможности оптимизации исходов коронарной ангиопластики, установки эндоваскулярных стентов, гемодиализа с помощью антикоагуляции НМГ.

В лечении ТЭЛА НМГ демонстрируют по крайней мере такую же, если не большую, эффективность и безопасность, как НГ. Наш опыт применения НМГ (фраксипарина) у беременных с тромбофилией мелких ветвей легочной артерии также свидетельствует об их высокой эффективности.

### 12.3.8. Низкомолекулярный гепарин в онкогинекологической практике

Применение гепарина у онкологических больных — отдельный, большой вопрос. То, что злокачественные новообразования повышают риск развития тромбозов и тромбоемболий, известно достаточно давно. После первых наблюдений А. Труссо в 1865 г. появилось множество исследований, посвященных взаимоотношениям между раком и тромбозом. Риск ранних тромбоемболий при этом в несколько раз выше, чем у здоровых, и достигает 35%. Нарушения в системе свертывания крови — основное осложнение при злокачественных новообразованиях. Согласно обобщенным данным мировой литературы, у 15% таких пациентов имеют место либо тромботические, либо геморрагические осложнения, а у 30% нарушения коагуляции протекают клинически бессимптомно. Клинические проявления нарушений в системе свертывания крови — синдром Труссо, ДВС-синдром, небактериальный тромботический эндокардит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и др. — могут как осложнять течение известного опухолевого процесса, так и быть первыми симптомами рака. Летальность при тромбоемболических осложнениях у раковых пациентов в 3 раза превышает таковую у пациентов без онкологических заболеваний. Следует отметить, что 60% пациентов, погибающих от тромбоемболических осложнений, имеют начальные стадии опухолевого процесса. Таким образом, тромбозы существенно сокращают жизнь онкологических больных.

Еще в 1865 г. А. Труссо писал, что мигрирующие тромбофлебиты и флеботромбозы можно считать первыми симптомами скрыто протекающего и не выявленного роста злокачественной опухоли, на много месяцев опережающими клинические проявления новообразования, причем течение тромбофлебита в этих случаях имеет ряд особенностей — процесс склонен к мигрированию, протекает со слабо выраженной воспалительной реакцией, эффект от применения антикоагулянтов невелик, часты эмболии. Труссо описывал гиперкоагуляцию при раке как возвратный тромбоз поверхностных вен, обычно поражающий верхние конечности. Далее в синдром был включен тромбоз как поверхностных, так и глубоких вен всех сосудов, включая верхнюю и нижнюю полую вены, яремную, подмышечную, бедренную вены и дорсальные вены пениса. Сгустки в поверхностных венах могут сочетаться с тромбозами глубоких вен и приводить к легочной эмболии. Тромбоемболы встреча-

ются у 7–9% госпитализированных раковых больных; при аутопсии частота тромбозов и тромбоемболий достигает 28%. Характерно, что связанные с раком тромбозы и тромбоемболии *in situ* хуже поддаются терапии гепарином, чем тромбозы другой локализации. Как выше указывалось, возвратные или упорные тромбозы у пациентов, не знающих о наличии опухоли, могут быть проявлением occultной опухоли. P. Prandoni (2006) исследовал 250 пациентов с первым проявлением ТГВ нижних конечностей в проспективном исследовании сочетания тромбоза вен и рака. Пациенты разделились по наличию и отсутствию факторов, предрасполагающих к тромбозу (травма нижних конечностей, длительная иммобилизация, дефицит антитромбина III). Частота малигнизации у пациентов без предрасполагающих факторов была 10,5% по сравнению с 1,9% в другой группе. У всех пациентов с occultными опухолями был поставлен диагноз в течение двух лет после тромбоза, большинство из них (11/15) диагностировано в течение 6 мес. после проявления ТГВ.

Самыми частыми неоплазиями у пациентов с ТГВ являются аденокарциномы поджелудочной железы, простаты, желудка, яичников, кишечника. Миелоидные опухоли (чаще острый промиелоцитный лейкоз) встречаются у 9% пациентов с синдромом Труссо. Из вышеуказанного следует, что все больные с идиопатическим ТГВ должны пройти обязательный скрининг на occultную малигнизацию.

При опухолевых заболеваниях, как правило, наблюдается гиперкоагуляция, обусловленная развитием ДВС-синдрома. По данным M. Levi (2001), признаки ДВС-синдрома выявляются у 7–20% онкологических больных, наиболее часто — при аденокарциномах и болезнях крови. У пациентов с опухолевыми заболеваниями может развиваться как острый ДВС-синдром, характеризующийся заметным потреблением и истощением факторов коагуляции и тромбоцитов в сочетании с диффузными тромбозами и геморрагиями, так и, чаще, хронический ДВС-синдром, характеризующийся системной субклинической активацией коагуляции, который может сопровождаться или не сопровождаться клиникой тромбозов и геморрагий.

Острый декомпенсированный ДВС-синдром часто сопровождается тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, увеличением ПВ, АЧТВ, ТВ, уровня циркулирующих ПДФ, снижением концентрации антитромбина III. Данные показатели нарушены у 50% онкологических больных и у более 90% больных с выраженными метастазами. Однако у пациентов с хро-



ническим ДВС-синдромом лабораторные признаки могут быть выражены в меньшей степени. Следует помнить, что нормальные показатели гемостазиологических параметров не могут исключить ту или иную степень активации коагуляции. Более специфичными для ДВС-синдрома тестами, которые результативны у 90% пациентов с метастазами, являются фибрино-пептид А, D-димер, ТАТ, комплекс плазмин— $\alpha_2$ -AP, продукты расщепления протеина С и нарушение уровня протеина S.

Следует быть настороженным при «компенсированном ДВС» у пациента с опухолью, так как любое вмешательство в механизм гемостаза может повлечь за собой тромбозмболические или геморрагические осложнения. Это могут быть хирургические операции, инфекции, иммобилизация, назначение химиотерапии, радиотерапии, установка периферических катетеров. При применении цитостатиков у 70% пациентов отмечается понижение уровня фибриногена, что повышает риск тромбозов. При терапии антиэстрогеном тамоксифеном при раке молочной железы возможно снижение уровня антитромбина III. Важно отметить, что наличие у пациентов генетических или приобретенных (АФС) тромбофилий еще больше усугубляет нарушения в системе гемостаза и может обуславливать предрасположенность к развитию тромботических осложнений при онкологических заболеваниях.

Несомненно, в основе патогенеза нарушений системы гемостаза при злокачественных опухолях лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного и фибринолитического звеньев, что обеспечивается:

- 1) нарушением структурной целостности и функциональной стабильности сосудистого эндотелия опухолевыми клетками и цитокинами;
- 2) активацией тромбоцитов опухолевыми клетками, приводящей к их повышенной адгезии и агрегации;
- 3) синтезом прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками;
- 4) прокоагулянтной активностью опухоли-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови.

Клинически это может выражаться окклюзией сосудов и/или геморрагическим синдромом.

С другой стороны, существует концепция, согласно которой пролиферация раковых клеток на месте и метастазирование тесно связаны и зависят от механизма гемостаза. *In situ* опухоли выделяют факторы,

которые повышают проницаемость сосудов для белков плазмы и опосредуют внутрисосудистое образование фибрина. Очевидно, что при развитии стромы опухоли как у животных, так и у человека происходит FVII-зависимое образование фибрина. Эти же клетки у животных вызывают активацию свертывания и агрегацию тромбоцитов.

Хотя существует мнение, что тромбоциты имеют ограниченное влияние на процессы локального роста солидной опухоли, они играют важную роль в гематогенном метастазировании опухолей. Опухолевые клетки способны вызвать агрегацию тромбоцитов. Тромбоциты защищают опухолевые клетки от разрушения, пока они не достигнут места метастазирования. Диссеминация метастазов по крайней мере частично может быть опосредована взаимодействием микроэмболов с нормальным и поврежденным эндотелием в микрососудах.

Участие элементов гемостаза в росте и метастазировании опухоли подтверждено исследованиями эффектов антикоагулянтной и антитромботической терапии на рост опухоли. На различных моделях у животных показана задержка роста и метастазирования опухоли при приеме варфарина, гепарина и простациклина. Однако до сих пор не ясно, является ли данный эффект следствием их антикоагулянтного действия либо каких-то других биохимических влияний.

Что касается человека, то об этих механизмах можно говорить лишь предположительно. Все зависит от особенности опухоли, состояния и особенностей организма, стадии заболевания и т.д.

Из-за экстраординарных сложных взаимодействий между злокачественными клетками и системой коагуляции не удивительно, что попытки повлиять на прогрессирование опухоли человека с помощью фармакологического воздействия на систему гемостаза имеют смешанные результаты. Хотя некоторые положительные эффекты на выживаемость и прогрессию опухоли описаны у пациентов, получавших терапию варфарином, при небольших клеточных карциномах легких, при раке кишечника, при остеосаркоме, другие исследования по варфарину были безуспешными. На сегодняшний день этот вопрос остается открытым для дальнейших исследований.

Тромбофилия, свойственная онкологическим пациентам, имеет сложный патогенез. Помимо тромбоцитов, макрофаги и моноциты также вносят свой вклад в активацию свертывания крови, обладая прокоагулянтной активностью. Мононуклеарные фаго-

циты лимфоретикулярного инфильтрата опухолей могут влиять на гемостаз путем выработки веществ с прокоагулянтной активностью в ответ на различные воздействия, при этом экспрессируемый уровень прокоагулянтной активности существенно выше, чем у периферических мононуклеарных фагоцитов. В частности, при раке активированные моноциты продуцируют тканевый фактор, частично активированный фактор VII, факторы X, IX, II, запуская, таким образом, один из альтернативных путей активации процесса свертывания крови. Особенно велико значение гемокоагуляции мононуклеарного генеза в тканях, где они формируют клеточно-фибриновый вал вокруг очагов воспаления, деструкции или опухолевого роста, что делает указанный барьер менее проницаемым для микроорганизмов и токсинов. Второй такой барьер формируется уже в результате ДВС-синдрома и блокады микроциркуляции в пораженном участке (локальный ДВС-синдром). Таким образом, злокачественная опухоль, являясь, с одной стороны, источником гиперпродукции тромбопластических веществ, «запускает» ДВС-синдром, а с другой — способствует оседанию «окутанных» фибрином опухолевых клеток в микроциркуляторном русле и возникновению метастазов. И хотя механизмы активации прокоагулянтных свойств макрофагов изучены не до конца, их влияние на свертывающую систему крови больных злокачественными новообразованиями несомненно.

Сосудистый эндотелий активно регулирует тромбообразование путем секреции и экспрессии TF, простагландинов, тромбоцит-активирующего фактора, PAF, vWF, NO, тромбомодулина, тромбоспондина, PAI-1 и эндотелина. На баланс прокоагулянтной и антикоагулянтной активности влияют тромбин, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , концентрации которых увеличиваются у пациентов с раком. Тромбин повышает секрецию прокоагулянтных молекул PAF, TF и vWF, в то же время он индуцирует и синтез антикоагулянтов PGI<sub>2</sub> и активированного протеина С. TNF- $\alpha$  увеличивает экспрессию Е-селектина и межклеточной адгезивной молекулы-1, приводя к усилению адгезии лейкоцитов и ускорению генерации моноцитарного TF. Кроме того, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  увеличивают экспрессию TF на альбуминной поверхности эндотелиальных клеток, повышают высвобождение тромбомодулина и PAI-1 в плазме крови (снижая функцию этих протеинов на поверхности эндотелиоцитов) и вызывают секрецию PAF. Однако эти же цитокины индуцируют и синтез антитромботического простагландина PGI<sub>2</sub>. Наличие других цитокинов, включая IL-4, может ингибировать эффект TNF- $\alpha$  на TF и PAI-1.

На уровне вазоспастического агента (эндотелина) или вазодилаторного агента (NO) могут воздействовать те же медиаторы. Примечательно, что высокий уровень ET1 в плазме обнаружен у пациентов с ДВС-синдромом и раком. Предполагается, что этот пептид может вызывать вазоспазм и аггравировать ДВС-синдром, способствуя образованию внутрисосудистых микротромбов, фактически приводя к ишемической дисфункции органа. Является ли повышение уровня ET1 причиной ДВС-синдрома, индуцированного раком, или следствием эндотелиального повреждения — неизвестно. Все это предполагает, что существует весьма сложный регуляторный механизм, который модулирует тромбогенные действия цитокинов и тромбина на уровне эндотелия.

Была описана прокоагулянтная активность экстрактов различных солидных опухолей. Эти экстракты ускоряли свертывание плазмы и функционировали независимо от факторов VII, VIII, IX. Исследователи сделали вывод, что при этом фактор X активируется напрямую, минуя как внешний, так и внутренний пути. Дальнейшее определение этой активности выявило протеолитический прокоагулянтный фермент — цистеиновую протеиназу с Mr = 68 кДа. Этот протеин был идентифицирован в различных опухолях, включая опухоли кишечника, яичников, предстательной железы, и получил название ракового коагулянта. Наиболее часто он присутствует в муцин-продуцирующих опухолях.

Чаще всего для профилактики тромботических осложнений при онкологических заболеваниях применяются гепарин, НМГ и варфарин. В настоящее время предпочтение следует отдавать применению НМГ. Последние рандомизированные исследования свидетельствуют о примерно одинаковой эффективности и риске геморрагических осложнений при применении НМГ и низких доз НГ в профилактике тромботических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями [Geerts et al., 2004]. Однако НМГ обладает рядом преимуществ по сравнению с нефракционированным гепарином: НМГ применяется подкожно 1 раз в день и не требует постоянного контроля параметров гемостаза.

Кроме того, применение НГ может оказаться неэффективным в отношении профилактики тромботических осложнений у онкологических больных. Особенно это касается женщин, подвергающихся оперативному вмешательству по поводу онкогинекологических заболеваний. Так, частота тромбозов при применении НГ в дозе 5000 ЕД 2 раза в день не отличается

от таковой в контрольной группе, что обуславливает необходимость применения НГ в более высоких дозах (3 раза в день по 5000 ЕД) [Bergqvist et al., 1995].

Эффективным методом предоперационной профилактики является применение эластической компрессии, которая позволяет значительно снизить риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с онкологическими заболеваниями, что особенно важно при высоком риске геморрагических осложнений и наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии.

Таким образом, для профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных мы рекомендуем применение НМГ как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде в сочетании с эластической компрессией. Единого мнения об оптимальной длительности применения антикоагулянтов на сегодня не существует. В послеоперационном периоде, в отсутствие химио- или лучевой терапии НМГ применяется обычно длительно, в течение 3–6 мес.

Среди онкологических больных можно выделить особые группы риска по частоте развития тромбозов. В первую очередь это обусловлено характером и агрессивностью проводимого лечения. Хирургическое вмешательство, само по себе несущее риск развития венозного тромбоза, в сочетании с онкологическим процессом характеризуется увеличением частоты послеоперационных тромбозов до 67%, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии. Другими факторами риска являются химио- и гормонотерапия, длительная иммобилизация пациента, наличие постоянного венозного катетера.

Длительное время при необходимости продолжительной профилактики тромбоэмболических осложнений (при химиотерапии, после перенесенного тромбоза) применялся варфарин. Однако его использование сопряжено с рядом трудностей: узкой терапевтической широтой и необходимостью постоянного контроля показателей свертывающей системы. По данным рандомизированного исследования Pini и соавт. (1994), варфарин и НМГ обладают примерно одинаковой эффективностью для вторичной профилактики тромботических осложнений у онкологических больных, однако использование НМГ сопряжено с меньшим риском геморрагических осложнений.

Изучению НМГ в онкологической практике были посвящены 2 крупных клинических исследования — ENOXACAN I и ENOXACAN II. Результаты первого исследования [ENOXACAN Study Group, 1997] позволили с уверенностью утверждать, что эноксапарин

эффективен не менее, чем нефракционированный гепарин (различия статистически не достоверны, но наблюдается тенденция в пользу преимущества эноксапарина). Учитывая удобство применения — 40 мг 1 раз в день подкожно и отсутствие необходимости контроля АЧТВ, эноксапарин находится в более выигрышной позиции по сравнению с нефракционированным гепарином. Другое исследование, ENOXACAN II, стало логическим продолжением первого и было посвящено изучению длительной профилактики (в среднем 28 дней после операции), показав преимущества применения эноксапарина в течение 4 нед. по сравнению с 1 нед. [Bergqvist et al., 2002]. Интересно, что этот эффект НМГ не связан с его влиянием на процессы коагуляции. Последние исследования свидетельствуют о способности НМГ связывать с P- и L-селектинами, препятствуя таким образом процессам метастазирования. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что НМГ препятствует адгезии опухолевых клеток к активированному под действием IL-1 $\beta$  монослою эндотелиальных клеток, экспрессии TF на эндотелии при инкубации с провоспалительными цитокинами TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Интересно, что НМГ может обладать более выраженными противовоспалительными свойствами по сравнению с НГ [Vignoli et al., 2006].

Таким образом, данные многочисленных исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности НМГ для первичной и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, риск и важность профилактики которых нередко недооцениваются практическими врачами. Дальнейшее изучение противоопухолевой и противовоспалительной активности НМГ позволит существенно изменить взгляды на роль антикоагулянтной терапии в лечении онкологических заболеваний.

### **12.3.9. Вопрос о безопасности применения низкомолекулярного гепарина во время беременности**

Долгое время вопрос трансплацентарного перехода НМГ оставался открытым. Однако в настоящее время уже известно, что НМГ не проникают через плаценту. Благодаря этому появилась возможность широкого применения НМГ в акушерской практике, в особенности у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с антифосфолипидным синдромом и при целом ряде состояний, сопровождающихся тромбофилией и внутрисосудистым свертыв-

ванием крови. Учитывая эффекты НМГ на внешний путь свертывания крови и эндотелий, появляется заманчивая перспектива использования НМГ с целью профилактики эндотелиальных изменений и воспалительного ответа, свойственных гестозам. Тромбофилическое состояние, хронический ДВС-синдром, АФС и клинические проявления этих состояний при беременности (гестозы, ВУЗРП, тромбоэмболические осложнения) неизменно сопровождаются не только активацией коагуляции, но и неразрывно связанной с ней активацией системного воспалительного ответа. На сегодня получены данные не только об антикоагулянтных свойствах НМГ, но и о его противовоспалительной активности, что делает применение НМГ в профилактике и лечении акушерских и тромбоэмболических осложнений еще более привлекательным.

Мнения относительно профилактики тромбоэмболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца до сих пор не определены окончательно. Так, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, у таких пациенток в течение II и III триместра беременности необходимо применять варфарин, с переходом на гепарин (НГ или НМГ) лишь в I триместре и в конце III триместра (на 36-й неделе) [Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology, 2004]. Такие рекомендации основаны на данных о возможно большей безопасности варфарина для данной категории женщины в плане профилактики тромбоэмболических осложнений. Однако, согласно рекомендациям, разработанным на VII Конференции по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей<sup>1</sup> (American College of Chest Physicians — ACCP), варфарин не должен применяться в I триместре беременности в связи с риском развития аномалий у плода; использование НМГ или НГ на протяжении всей беременности является одним из рекомендуемых подходов к профилактике тромбоэмболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца [Salem et al., 2004].

По мнению экспертов, принимавших участие в VII Конференции ACCP, применение НМГ является безопасным и эффективным у беременных с искусственными клапанами сердца при условии регулярного контроля дозы (определение анти-Ха-активности каждые 2 нед.) [Salem et al., 2004]. В любом случае выводы относительно эффективности и безопасно-

сти НМГ у беременных с искусственными клапанами сердца не могут быть окончательными до тех пор, пока не будут получены результаты более крупных исследований. Пока мы располагаем лишь исследованиями, включавшими очень небольшое число пациенток. Тем не менее на сегодняшний день FDA отнесла НМГ к препаратам категории В во время беременности (недостаточно данных в исследованиях у людей о безопасности препарата).

Что касается безопасности НМГ для плода: несмотря на то что при применении НМГ наблюдались случаи рождения детей с врожденными пороками развития, их частота не превышала частоту в общей популяции [Sanson et al., 1999].

Сегодня появилось такое понятие, как «мост» к терапии во время беременности, т.е. переход с варфарина, который женщина принимала постоянно до беременности для профилактики тромбоэмболических осложнений (например, в связи с наличием искусственного клапана сердца или вследствие фибрилляции предсердий), на НГ или НМГ. В недавнем исследовании J. Douketis и соавт. (2004) была доказана эффективность и безопасность применения далтепарина в дозе 100 ЕД/кг 2 раза в день у 650 пациенток с фибрилляцией предсердий и искусственными клапанами сердца.

Что касается других показаний (профилактика и лечение ВТЭ, акушерских осложнений), НМГ является эффективным и безопасным как для матери, так и для плода. Эти выводы основаны на обобщенных данных мировой литературы [Bates et al., 2004] и подтверждены нашим опытом. В крупном систематическом обзоре, включавшем 64 исследования по применению НМГ во время беременности и в общей сложности 2777 женщин, была еще раз подтверждена эффективность и безопасность НМГ (беременные с искусственными клапанами в анализ не включались) [Greeg, Nelson-Piercy, 2005].

Применение НМГ позволило снизить частоту рецидива ВТЭ во время беременности до 1,15% (тогда как при отсутствии профилактики частота рецидивов достигает 5–8%). У пациенток с антифосфолипидным синдромом во время беременности венозные тромбоэмболические осложнения наблюдались в 0,84% случаев, а артериальные — в 0,54% случаев. Профилактика НМГ позволила в более чем 80% случаев успешно завершить беременность у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе. При этом частота тяжелых геморрагических осложнений составила 1,98%, тогда как при отсутствии профилактики НМГ тяжелые

<sup>1</sup> Далее — VII Конференция ACCP.

Таблица 12.4

## Безопасность НМГ во время беременности, %

Побочный эффект	Sanson B. et al., 1999	Heilmann L. et al., 2002	Lepercq J. et al., 2001
ВТЭ	0,6	1,7	1,3
ГИТ	0	0,05	1,6
Тяжелые кровотечения	0	0	1,8
Легкие кровотечения	2,7	3,2	1,3
Аллергические реакции	0,6	0,5	0
Остеопения	0,6	Нет данных	Нет данных
Переломы	0	0,1	0
Общее число осложнений	8,3	12,6	38,1

кровотечения развиваются у 0,07% пациенток [Waterstone et al., 2001].

Показано, что длительное применение гепарина связано с риском развития остеопороза. НГ способствует резорбции костной ткани и замедляет ее формирование; данные эффекты являются дозозависимыми. По данным J. Douketis и соавт. (1996), при длительном применении НГ частота переломов позвонков составляет 2–3%, а значительное уменьшение минеральной плотности костной ткани наблюдается у 30% пациентов. Применение НМГ связано с меньшим риском развития остеопороза. Так, по данным рандомизированного исследования J. Pettila и соавт. (2002), в котором сравнивалась минеральная плотность костной ткани в области поясничного отдела позвоночника у женщин, принимавших во время беременности НГ или НМГ для профилактики тромбоэмболических осложнений на протяжении более 3 лет после родоразрешения, было показано, что при применении НМГ (далтепарина), как и в контрольной группе, изменения минеральной плотности костной ткани не наблюдались. В то же время у женщин, применявших НГ, минеральная плотность костной ткани значительно отличалась от таковой в группе контроля и в группе женщин, принимавших НМГ. Значительно меньшее влияние НМГ по сравнению с НГ на костную ткань доказано и в экспериментальных исследованиях на животных [Muir et al., 1997].

Низкомолекулярный гепарин, применяемый в качестве профилактики ТГВ в фиксированных дозах (эквивалентных 0,1–0,2 МЕ/мл анти-Ха-активности) подкожно, крайне редко является причиной геморрагических осложнений в послеоперационном периоде.

В зависимости от выраженности тромбофилии доза НМГ не всегда одинакова и зависит от уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, ПДФ, D-димер), так как помимо риска потери плода присутствует и риск

тромбозов, особенно в III триместре беременности и в послеродовом/послеоперационном периоде. Тем не менее при использовании высоких терапевтических доз препаратов следует учитывать, что во избежание геморрагических осложнений доза НМГ не должна превышать 1 МЕ/мл анти-Ха-активности.

В случаях, когда уровень НМГ составляет более 1,0 МЕ/мл анти-Ха-активности, риск геморрагий повышается, однако такой уровень достигается лишь при использовании высоких терапевтических доз. Следует отметить, что по сравнению с НГ НМГ реже вызывают геморрагические осложнения при использовании высоких терапевтических доз.

Что же касается предоперационной профилактики, то здесь следует учитывать факторы, которые выше уже излагались. Поскольку накануне родоразрешения или операции кесарева сечения у беременной может иметь место подострая форма ДВС-синдрома, необходимо еще до родоразрешения выявлять возможные нарушения в системе гемостаза, поскольку дополнительное назначение НМГ может стать причиной кровотечения.

Данные о частоте развития различных побочных эффектов при применении НМГ во время беременности суммированы в табл. 12.4.

### 12.3.10. Применение низкомолекулярного гепарина во время беременности

Низкомолекулярные гепарины рекомендованы к применению при тромбофилических состояниях у беременных многими международными научными обществами и стали de facto стандартом антитромботической профилактики при беременности.

Недавно были опубликованы результаты исследования LIVE-ENOX. Применение эноксапарина у 180 беременных женщин с тромбофилией и синдро-



Проф. А.Д. Макацария и проф. Марко Каттанео (Университет Милан, Италия).  
Женева, 2007 г. Всемирный конгресс по тромбозу и гемостазу

мом потери плода в анамнезе было эффективным (рождение живых детей) в 84% случаев при использовании дозы 40 мг/сут. Не было отмечено ни одного случая тромбоза, ни одного клинически значимого кровотечения или эпизода тромбоцитопении [Brenner et al., 2005]. Проведенные нами исследования также свидетельствуют, что на сегодняшний день НМГ являются препаратом выбора у беременных с тромбофилией и позволяют предупредить развитие не только тромбоземболических осложнений, но и основных акушерских, к которым относятся невынашивание беременности, гестозы, ПОНРП, ВУЗРП, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность.

Согласно нашему опыту применения наиболее изученных НМГ фраксипарина и эноксапарина, НМГ является препаратом выбора при профилактике тромбоземболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца, так как эта группа больных требует длительного (на протяжении всей беременности, родов) применения антикоагулянтов. Кроме того, мы применяли фраксипарин и эноксапарин при гестозах, протекающих с хроническим ДВС-синдромом; при АФС и синдроме потери плода, у больных с тромбозом в анамнезе и генетическими формами тромбофилии, а также для профилактики тромбоземболических осложнений после операции кесарева сечения у беременных с высоким риском этих осложнений. Согласно нашим исследованиям, НМГ (фраксипарин, эноксапарин) является высокоэффективным и безопасным противотромботическим препаратом. Мы имеем опыт применения НМГ для профилактики и лечения тромбоземболических и акушерских осложнений более чем у 1000 пациенток. При очень высокой эффективности терапии ни в одном случае не наблюдалось тяжелых геморрагических осложнений и развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Положительный эффект наблюдался и у женщин с привычным невынашиванием и АФС. Во всех случаях благодаря применению фраксипарина или эноксапарина с ранних сроков беременности удалось пролонгировать беременность и своевременно родоразрешить пациенток с АФС.

Рекомендуется поддерживать следующий уровень анти-Ха-активности (через 4–6 ч после п/к инъекции):

- ◆ при профилактическом применении — 0,1–0,5 МЕ/мл;
- ◆ при применении более высоких доз в лечебных целях — 0,5–1,0 МЕ/мл.

Анти-Ха-активность чаще измеряется в анти-Ха единицах Института ШОЭ. Одна единица Института

ШОЭ (ICU) соответствует 0,41 международной единице анти-Ха-активности.

В качестве профилактической мы использовали дозу 150 ICU/кг; при искусственных клапанах сердца — 250 ICU/кг 1 раз в день подкожно.

Как уже обсуждалось, каждый из НМГ имеет свои биологические, фармакокинетические и терапевтические особенности — эти препараты не взаимозаменяемы.

*Надропарин кальций* (фраксипарин) выпускается в одноразовых шприцах по 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха); 0,4 мл (3800 МЕ анти-Ха); 0,6 мл (5700 МЕ анти-Ха); 0,8 мл (7600 МЕ анти-Ха); 1 мл (9500 МЕ анти-Ха); 0,6 мл форте (11 400 МЕ анти-Ха). Надропарин кальций 1 мл эквивалентен 9500 МЕ анти-Ха-факторной активности надропарина кальция. Надропарин кальций представляет собой НМГ, который характеризуется более высокой анти-Ха-активностью по сравнению с анти-IIa-активностью. Отношение между этими видами активности для надропарина кальция находится в пределах 2,5–4. В профилактических дозах фраксипарин не вызывает выраженного снижения АЧТВ. При курсовом лечении в период максимальной активности возможно увеличение АЧТВ до значения, в 1,4 раза превышающего стандартное. Такое пролонгирование отражает остаточный антитромботический эффект надропарина кальция. Таким образом, в качестве базисного терапевтического агента препарат используется в дозах 0,3–1 мл (150–250 ICU/кг) в зависимости от выраженности тромбофилии. Для практических целей можно использовать следующие режимы применения фраксипарина:

*Профилактические дозы* в зависимости от массы тела:

- ◆ меньше 50 кг — 0,3 мл;
- ◆ 50–70 кг — 0,4 мл;
- ◆ больше 70 кг — 0,6 мл.

*При искусственных клапанах сердца:* 0,1 мл на 10 кг массы тела.

Длительность применения фраксипарина в профилактических целях.

1. Хронический ДВС-синдром — в среднем 30 дней, а также в зависимости от купирования признаков внутрисосудистого свертывания крови.
2. АФС — практически всю беременность и послеродовый период.
3. Искусственные клапаны сердца — вся беременность и послеродовый период с переходом в дальнейшем на варфарин.



4. Операция кесарева сечения — 1-я инъекция за 12 ч до операции, 2-я инъекция — через 8 ч после операции, затем 1 раз в сутки в течение 10 дней.

*Далтепарин* (фрагмин) имеет  $M_r = 4-6$  кДа. Активным веществом является далтепарин натрия, выделенный в процессе контролируемой деполимеризации гепарина азотистой кислотой. Основным свойством далтепарина является выраженное влияние на фактор Ха при слабом влиянии на тромбин. Далтепарин выпускается в одноразовых шприцах по 2500 МЕ, 5000 МЕ и 10 тыс. МЕ. Далтепарин назначают в дозе из расчета 100–200 анти-Ха/кг 1–2 раза в день подкожно. С профилактической целью далтепарин назначается в дозе 2500–5000 МЕ 1 раз в день.

*Эноксапарин натрия* (клексан, ловенокс) — НМГ с высокой активностью в отношении фактора свертываемости Ха и низкой активностью в отношении фактора Па (тромбин). В 1 мг эноксапарина натрия содержится 100 анти-Ха-единиц (по международному стандарту НМГ). При подкожном введении эноксапарин быстро и практически полностью всасывается. Антитромботическая активность эноксапарина сохраняется на протяжении 24 ч, что позволяет вводить препарат 1 раз в день. В дозах, используемых для профилактики венозных тромбозов, практически не влияет на время кровотечения, время свертываемости, агрегацию тромбоцитов. Профилактическая доза эноксапарина натрия составляет 40 мг/сут подкожно, а максимальная доза — 80–100 мг/сут. Не рекомендуется применение у беременных женщин с искусственными клапанами сердца.

#### 12.3.11. Тактика при возникновении геморрагических осложнений при применении низкомолекулярного гепарина

Оптимальный метод нейтрализации НМГ при развитии кровотечений не разработан. Протамина сульфат способен нейтрализовать анти-Ха-активность НМГ только на 60%. Неполное связывание протамина сульфата с НМГ обусловлено небольшими размерами молекул последнего. Однако клиническое значение неполной нейтрализации НМГ остается до конца не ясным. Так, в одном из исследований [Massonnet-Castel et al., 1986] применение протамина сульфата при связанных с НМГ кровотечениях оказалось неэффективным у  $2/3$  пациентов, тогда как согласно другим данным эффективность протамина сульфата у таких пациентов является высокой [Van Ryn MacKenna et al., 1990]. Более эффективным и безопасным в таких слу-

чаях считается применение синтетического активированного фактора VII. При применении протамина сульфата рекомендуется следующая тактика: если НМГ вводился в течение последних 8 ч, доза протамина сульфата должна составлять 1 мг на 100 анти-Ха единиц НМГ (100 единицам анти-Ха-активности соответствует 1 мг эноксапарина), через 12 ч протамина сульфат скорее всего не требуется. При продолжении кровотечения повторно можно назначить половинную дозу протамина сульфата.

#### 12.4. Заключение

Благодаря успехам молекулярной медицины, углублению знаний о патогенетических механизмах тромботических осложнений в акушерской практике, а также механизму действия НМГ на сегодняшний день появляется все больше данных о том, что применение НМГ является патогенетически оправданным для профилактики и лечения целого ряда патологических процессов. В настоящее время НМГ является препаратом выбора у беременных с тромбофилией и позволяет предупредить развитие как венозных тромбозов и тромбозомболий, так и целого ряда акушерских осложнений: невынашивания беременности, гестозов, ПОНРП, ВУЗРП, антенатальной гибели плода, фетоплацентарной недостаточности. Согласно нашим данным, лучшие исходы имеют место у пациенток, которые получали терапию с ранних сроков беременности и в фертильном цикле. НМГ является препаратом выбора для профилактики и лечения тромботических осложнений у онкологических больных. Возможность столь широкого применения НМГ связана с его влиянием на систему свертывания крови, противовоспалительными, антицитокинновыми свойствами, со способностью подавлять активность системы комплемента, а также с наличием противоопухолевой активности.

#### Литература

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: safety of Lovenox in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 100 (4). — P. 845–846.

Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J., Ginsberg J.S. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 627S–644S.

- Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. et al.* Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 346. — P. 975–980.
- Bergqvist D., Burmark U.S., Flordal P.A. et al.* Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients // *Brit. J. Surg.* — 1995. — V. 82. — P. 496–501.
- Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R.* Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. — UK: Cambridge University press, 2006. — 604 p.
- Brenner B., Younis J. et al.* for the LIVE-ENOX Investigator. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: The LIVE-ENOX study // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3 (2). — P. 227–229.
- Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D. et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 401S–428S.
- Dahlman T.C.* Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — V. 168 (4). — P. 1265–1270.
- Douketis J.D., Ginsberg J.S., Burrows R.F. et al.* The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density // *J. Thromb. Haemost.* — 1996. — V. 75. — P. 254–257.
- Douketis J.D., Johnson J.A., Turpie A.G.* Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — V. 164 (12). — P. 1319–1326.
- ENOXACAN Study Group (Bergqvist D. et al.) Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment // *Brit. J. Surg.* — 1997. — V. 84. — P. 1099–1103.
- Fareed J., Hoppensteadt D.A.* Pharmacology of the low-molecular-weight heparins // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1996. — V. 22 (Suppl 1). — P. 77–91.
- Gao Y., Li N., Fei R. et al.* P-Selectin-mediated acute inflammation can be blocked by chemically modified heparin, RO-heparin // *Mol. Cells.* — 2005. — V. 19 (3). — P. 350–355.
- Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al.* Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 338S–400S.
- Greer I.A., Nelson-Piercy C.* Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy // *Blood.* — 2005. — V. 106 (2). — P. 401–407.
- Heilmann L., Rath W.* Thrombophilia in pregnancy. — Bremen, London, New York: Unimed, 2002.
- Howell R., Fidler J., Letsky E., de Swiet M.* The risks of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: a controlled trial // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1983. — V. 90 (12). — P. 1124–1128.
- Hull R.D., Raskob G.E., Hirsh J. et al.* Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — V. 315. — P. 1109–1114.
- Lepercq J., Conard J., Borel-Derlon A. et al.* Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies // *BJOG.* — 2001. — V. 108 (11). — P. 1134–1140.
- Levi M.* Cancer and DIC // *Haemostasis.* — 2001. — V. 31 (Suppl. 1). — P. 47–48.
- Levine M.N., Hirsh J., Gent M. et al.* A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — V. 154. — P. 49–56.
- Massonnet-Castel S., Pelissier E., Bara L. et al.* Partial reversal of low molecular weight heparin (PK 10169) anti-Xa activity by protamine sulfate: in vitro and in vivo study during cardiac surgery with extracorporeal circulation // *Haemostasis.* — 1986. — V. 16. — P. 139–146.
- Montalescot G., Collet J.P., Lison L. et al.* Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2000. — V. 36 (1). — P. 110–114.
- Montalescot G., Philippe F., Ankri A. et al.* Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. French Investigators of the ESSENCE Trial // *Circulation.* — 1998. — V. 98 (4). — P. 294–299.
- Muir J.M., Hirsh J., Weitz J.I. et al.* A histomorphometric comparison of the effects of heparin and low-molecular-weight heparin on cancellous bone in rats // *Blood.* — 1997. — V. 89. — P. 3236–3242.
- Pettila V., Leinonen P., Markkola A. et al.* Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin // *J. Thromb. Haemost.* — 2002. — V. 87. — P. 182–186.

*Pini M., Aiello S., Manotti C. et al.* Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* — 1994. — V. 72 (2). — P. 191–197.

*Prandoni P.* Cancer and venous thromboembolism. Clinical implications of strong association // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* — 2006. — V. 35 (1–2). — P. 111–115.

*Salas A., Sans M., Soriano A. et al.* Heparin attenuates TNF- $\alpha$  induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism // *Gut.* — 2000. — 47. — P. 88–96.

*Salem D.N., Stein P.D., Al-Ahmad A. et al.* Antithrombotic therapy in valvular heart disease — native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 457S–482S.

*Sanson B.J., Lensing A.W., Prins M.H. et al.* Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review // *J. Thromb. Haemost.* — 1999. — V. 81 (5). — P. 668–672.

Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Europ. Heart J.* — 2003. — V. 24 (8). — P. 761–781.

*van Ryn-McKenna J., Cai L., Ofosu F.A. et al.* Neutralization of enoxaparine-induced bleeding by protamine sulfate // *J. Thromb. Haemost.* — 1990. — V. 63. — P. 271–274.

*Vignoli A., Marchetti M., Balducci D. et al.* Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties // *Haematologica.* — 2006. — V. 91 (2). — P. 207–214.

*Waterstone M., Bewley S., Wolfe C.* Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study // *BMJ.* — 2001. — V. 322 (7294). — P. 1089–1093.

*Weitz J.I.* Low-molecular-weight heparins // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337. — P. 688–698.

### 13.1. История открытия

История открытия и применения антитромбоцитарных препаратов, как и множества других противотромботических препаратов, включает эмпирический этап и научный, когда впервые была синтезирована салициловая кислота.

Применяемый вначале как эффективный анальгетик, антипиретик и противовоспалительный агент, аспирин широко используется на сегодняшний день в лечении острого инфаркта миокарда для профилактики кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний.

Еще 3500 лет назад египетские врачи применяли примочки, приготовленные из сухих миртовых листьев, для лечения абдоминальных болей. Тысячу лет назад Гиппократ назначал экстракт из коры ивы для лечения лихорадки и обезболивания родов. Американские индейцы также применяли кору ивы в качестве анальгетика. В Европе интерес к экстрактам ивовой коры стал интенсивно проявляться с 1800 г., что в конце концов привело к синтезу активного вещества — салициловой кислоты.

Хотя в литературе имеются указания, что впервые аспирин (ацетилсалициловая кислота, ASA) был синтезирован в 1853 г., все же принято считать, что впервые его синтезировал немецкий химик Felix Hoffmann (компания Bayer AG). Felix Hoffmann работал в лаборатории «Friedrich Bayer and Company» в Вуппертале (Германия), и мотивацией синтеза активного вещества коры ивового дерева — ацетилсалициловой кислоты — отчасти явилось желание найти

лучше переносимый заменитель салициловой кислоты для его отца, который страдал жесточайшими болями из-за деформирующего артрита и больше не мог принимать ее вследствие выраженного побочного эффекта — рвоты.

В течение многих лет аспириновый порошок и таблетки оставались наиболее часто прописываемыми и наиболее продаваемыми лекарствами в Европе и США. Чтобы подчеркнуть, что препарат не имеет побочных эффектов на сердце, Bayer в свое время провозгласил: «Препарат не влияет на сердце». Сегодня можно опровергнуть эти слова — препарат «влияет на сердце», оказывая положительный эффект при кардиоваскулярных заболеваниях.

Несмотря на масштабные исследовательские работы по улучшению антитромбоцитарной терапии, аспирин остается препаратом выбора в клинической практике. Его клиническая эффективность, в частности в предотвращении артериального тромбоза, отсутствие существенных побочных эффектов и низкая стоимость делают его «золотым стандартом», с которым сравниваются новые препараты.

### 13.2. Классификация антитромбоцитарных препаратов

Ингибция тромбогенной активности тромбоцитов может быть достигнута путем ингибиции:

- ♦ адгезии тромбоцитов к субэндотелию;
- ♦ взаимодействия тромбоцит—тромбоцит через адгезивные протеины (в частности, фибриноген);

- ♦ тромбоксанового пути в тромбоцитах;
- ♦ специфических рецепторов тромбоцитов;
- ♦ тромбина.

Основные мишени антитромбоцитарных препаратов (рис. 13.1):

- ♦ ингибиторы циклооксигеназы (аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты);
- ♦ блокаторы тромбоксановых рецепторов;
- ♦ средства, стимулирующие рецепторы простациклина;
- ♦ ингибиторы тромбина (гепарин, гирудин, антиромбин);
- ♦ ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамо́л);
- ♦ блокаторы рецепторов АДФ (производные тиенопиридинов — клопидогрел и тиклопидин);
- ♦ блокаторы рецепторов IIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид);
- ♦ ингибиторы взаимодействия GPIIb/IIIa — vWF.

### 13.3. Аспирин

**Механизм действия.** В медицинскую практику аспирин был внедрен в 1899 г. Препарат проявлял раз-

личные эффекты в зависимости от дозы: анальгезирующий, жаропонижающий, противовоспалительный и антитромбоцитарный. Позднее стало известно, что антитромбоцитарный эффект проявляется при дозе 30–75 мг, анальгезирующий и жаропонижающий — при 300 мг, а противовоспалительный — при 2000 мг и более (4000–5000 мг). Более того, эти эффекты различаются и по длительности действия — от нескольких часов до нескольких дней. От этого зависит частота приема: 1 раз в день — для антитромбоцитарного эффекта и 4–6 раз — для анальгезирующего или противовоспалительного. Во многом указанный феномен аспирина связан с уникальным механизмом действия аспирина и периодом жизни в организме.

Аспирин вызывает длительный функциональный дефект тромбоцитов, который клинически проявляется удлинением времени кровотечения. Это происходит в первую очередь, если не в исключительную, из-за необратимой инактивации аспирином ключевого фермента арахидонового метаболизма в тромбоцитах — простагландин-Н-синтетазы-1 или циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), которая ответственна за образование простагландина H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) — предшественника TxA<sub>2</sub> из арахидоновой кислоты. В тромбо-

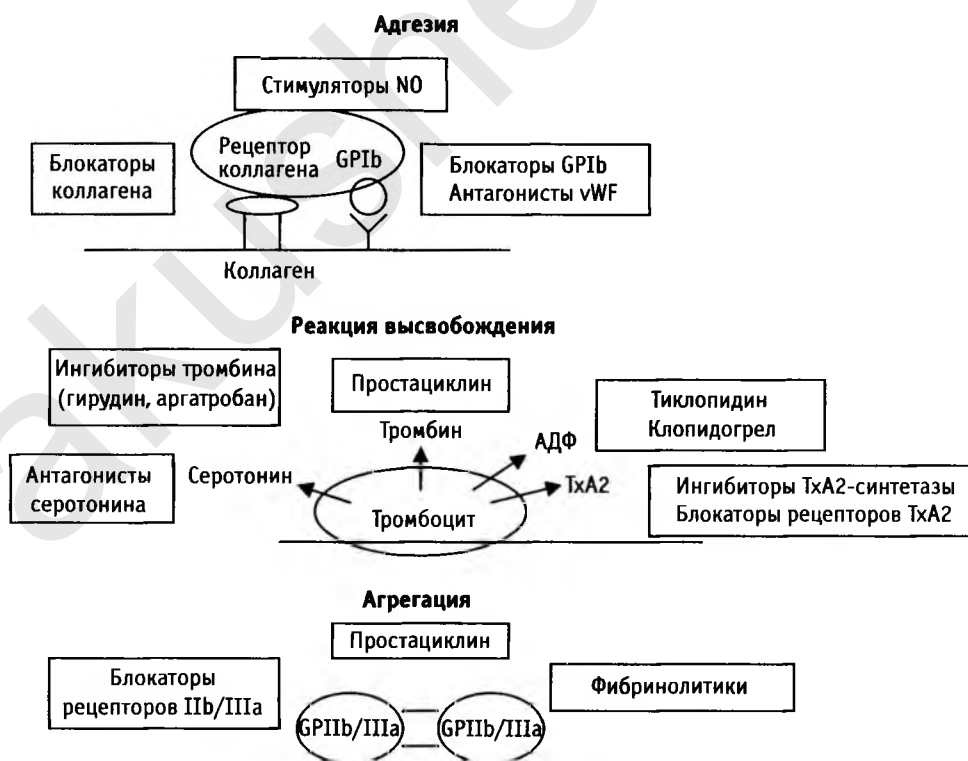


Рис. 13.1. Основные мишени антитромбоцитарных препаратов

цитах ТхА2 обеспечивает усиление активизирующего сигнала, так как синтезируется и высвобождается в ответ на различные агонисты тромбоцитов (коллаген, АДФ, РАФ, тромбин), что, в свою очередь, вызывает необратимую агрегацию. В результате ингибирования ЦОГ-1 прекращается образование ТхА2 в тромбоцитах и простаглицина (PGI<sub>2</sub>) в эндотелии и оболочке кишечника, который обладает антиагрегантными и вазодилатирующими свойствами.

Аспирин селективно ацетирует гидроксильную группу одного серинового остатка в позиции 529 (Ser529) внутри полипептидной цепи тромбоцитарной ЦОГ-1. При этом в результате конформационных изменений активной области молекулы ЦОГ-1 теряется способность фермента к взаимодействию с арахидоновой кислотой. Поскольку из-за образования ковалентной связи циклооксигеназа инактивируется необратимо, антитромбоцитарный эффект сохраняется в течение всего времени жизни тромбоцита (примерно 10 дней). Имеются данные, что аспирин блокирует ЦОГ-1 в созревающих тромбоцитах, поэтому его антиагрегантный эффект сохраняется в течение длительного времени несмотря на быстрое выведение препарата. Так как за один день происходит обновление 10% плазменного пула тромбоцитов, через 5 дней после приема аспирина нормально функционируют примерно 50% тромбоцитов.

Снижение же образования различных эйкозаноидов (ТхА2, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) в различных тканях возможно объясняет и вариабельность фармакологических эффектов аспирина и формирует основу как терапевтических эффектов, так и токсичности. Поскольку инактивация аспирином ЦОГ-1 необратима, синтез фермента *de novo* требует восстановления образования эйкозаноидов. Данный процесс может происходить в течение нескольких часов в ядерных клетках (например, эндотелиоцитах), но не в тромбоцитах, которые произошли в результате фрагментации мегакариоцитов и способность к синтезу белков у них минимальна. Таким образом, при применении аспирина наблюдается длительное подавление синтеза ТхА2, способствующего агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции, и лишь кратковременное угнетение синтеза PGI<sub>2</sub> в эндотелии, что суммарно приводит к антиагрегантному и вазопротективному эффекту аспирина. Кроме того, простаглицин может также синтезироваться и под действием ЦОГ-2, для ингибирования которой необходимы значительно большие дозы и большая кратность приема аспирина (при этом, кстати, не исключается и синтез ТхА2). Поэтому

при приеме аспирина в низких дозах (20–80 мг/сут) несмотря на транзиторное угнетение синтеза простаглицина под действием ЦОГ-1 может продолжаться его продукция под действием ЦОГ-2. Однако остается неизвестным, может ли применение более высоких доз аспирина и, следовательно, большее угнетение синтеза простаглицина оказывать влияние на антитромботический эффект препарата.

Для угнетения циклооксигеназной активности ЦОГ-2 необходимы более высокие концентрации аспирина, чем для ингибиции ЦОГ-1. Возможно отчасти этим обстоятельством объясняется различие в требуемых дозах для анальгезирующего и противовоспалительного эффектов по сравнению с антитромбоцитарным эффектом препарата.

Существует мнение, что, помимо антитромбоцитарного эффекта, аспирин обладает и другими механизмами противотромботического действия. Эти механизмы не являются ЦОГ-зависимыми, зависят от дозы аспирина и обуславливают его антитромбоцитарную, антитромбиновую, фибринолитическую и противовоспалительную активность.

Аспирин может ацетилировать другие протеины, включая лизиновые остатки фибриногена, хотя в больших концентрациях и в течение более длительного периода времени, чем это требуется для ацетилирования ЦОГ-1. N-ацетилированный фибриноген облегчает активацию плазминогена и менее эффективен в поддержании агрегации тромбоцитов, чем неизменный фибриноген. Однако следует еще установить необходимую для такого ответа дозу и клиническую приемлемость дополнительных эффектов аспирина. Высокие концентрации (более 0,1 ммоль) аспирина и салицилата натрия могут проявлять и другие эффекты *in vitro*, включая угнетение синтеза ДНК и индуцированную NO транскрипцию в фибробластах, роль этих процессов *in vivo* еще не совсем ясна.

В 1943 г. Link открыл способность аспирина ингибировать синтез ВК3 факторов свертывания (механизм, сходный с эффектом непрямых антикоагулянтов), однако подобный эффект проявляется только при использовании аспирина в дозах более 1500 г/сут. Кроме того, под действием аспирина происходит ацетилирование некоторых плазменных факторов коагуляции, что также способствует антикоагулянтному эффекту препарата.

Аспирин обладает способностью ингибировать тромбин, что, возможно, связано с нарушением образования фибрина на фосфолипидных поверхностях тромбоцитов. Однако влияние низких доз аспирина на тромбин требует дальнейших исследований.

Появились данные и о противовоспалительной активности аспирина, что имеет огромное значение, учитывая роль воспаления в патогенезе атеросклероза и тромбоза. По данным анализа в подгруппах в исследовании Physicians' Health Study (1989), кардиопротективный эффект аспирина может определяться его способностью подавлять продукцию С-реактивного белка. Аспирин и другие НПВС ингибируют активацию ЦОГ-2 под действием провоспалительных цитокинов. Кроме того, имеются данные об эндотелиопротективном эффекте аспирина [Patrono et al., 2004]. Аспирин может также обладать плейотропным эффектом: при ингибировании ТхА2-зависимой активации тромбоцитов блокируется выброс из них провоспалительных цитокинов, простаноидов, кислородных радикалов, факторов роста.

**Фармакокинетика.** При применении аспирина *per os* он быстро всасывается, частично уже в желудке, но в основном — в верхнем отделе тонкого кишечника. Недиссоциированный жирорастворимый аспирин всасывается путем пассивной диффузии. Кроме того, он гидролизуется желудочными и тощекишечными эстеразами, и потому частично всасывается как салицилат. Такой метаболизм обуславливает различную биодоступность, которая зависит от приема жидкости и пищи. Системная биодоступность при регулярном приеме таблетированного аспирина — 40–50% при дозировке от 30 до 1200 мг. Таблетки с энтеральным покрытием и микроинкапсулированные препараты имеют биодоступность значительно ниже; в этом случае время достижения максимальной концентрации возрастает с 1 ч до 3–4 ч. При разжевывании кишечнорастворимой таблетки аспирина эффект наступает с такой же скоростью, как и при использовании обычных форм препарата.

Таким образом, различные фармакологические формы могут доставлять небольшие концентрации или вообще не доставлять аспирин в системную циркуляцию. Однако так как ацетилирование тромбоцитарной циклооксигеназы происходит в пресистемной циркуляции, антитромбоцитарный эффект практически не зависит от системной биодоступности. Как инкапсулированные, постепенно высвобождаемые формы, так и трансдермальные формы аспирина с очень низкой системной биодоступностью разработаны для достижения селективного угнетения продукции ТхА2 без подавления системного синтеза РGI2. Однако преимущества этих форм аспирина еще предстоит установить.

Всасываясь в виде сложного эфира, аспирин быстро гидролизуется в салицилат в плазме, печени, лег-

ких и эритроцитах. Период полужизни салицилата зависит от дозы и колеблется от 2 до 12 ч.

Далее салицилат в основном метаболизируется в салицилмочевую кислоту (глициновый конъюгат), в простой эфир или феноловый глюкуронид и в сложный эфир или ацилглюкуронид. Экскретируются салицилаты почками.

При пероральном приеме аспирин угнетает продукцию ТхА2 и ТхА2-зависимую функцию тромбоцитов дозо- и времязависимым методом. Прямое угнетение активности циклооксигеназы происходит уже после приема однократной дозы в 10–100 мг. Этот ответ обнаруживается не только у здоровых волонтеров, но и у больных атеросклерозом.

Уровень ТхА2 в сыворотке значительно снижается уже через 5 мин после перорального приема. Так как в течение этого времени аспирин еще не определяется в периферической венозной крови, ацетилирование циклооксигеназы в течение этих 5 мин, возможно, происходит в пресистемной циркуляции. Уровень ТхА2 в сыворотке максимален между 30-й и 60-й минутами после перорального приема аспирина и остается стабильным в течение 24 ч, что указывает на необратимую ингибицию фермента. Также было отмечено, что после приема единичной дозы аспирина восстановление неацетилированной тромбоцитарной циклооксигеназы и ферментной активности не происходит еще 48 ч. Двухдневная задержка возвращения фермента в циркуляцию указывает на то, что аспирин ацетилирует циклооксигеназу в мегакариоцитах.

Вследствие необратимой инактивации фермента и «запоздалого» синтеза его в тромбоцитах *de novo*, ацетилирование циклооксигеназы и последующее угнетение продукции ТхА2 низкими дозами аспирина имеет кумулятивный эффект при повторных дозах.

В крупном метаанализе 6 исследований, включавшем суммарно более 22 тыс. пациентов, Inhibitors Collaborative Group не подтвердилось предположения о том, что аспирин может снижать эффективность антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ [Teo et al., 2002].

Одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может снижать антитромбоцитарный эффект аспирина. Это связано с конкуренцией аспирина и НПВП за сайты связывания молекулы ЦОГ-1. Обратимое связывание НПВП (например, индobufена, напроксена) с ЦОГ-1 нарушает ее необратимое ацетилирование под действием аспирина. Такое взаимодействие с аспирином не отмечается для селективных ингибиторов ЦОГ-2



или НПВП, обладающих частичной селективностью в отношении ЦОГ-2 (диклофенак).

**Подбор оптимальной дозы аспирина.** Дозозависимые эффекты аспирина исследуются в настоящее время весьма интенсивно. Действию аспирина в тромбоцитах свойственен эффект насыщения, который достигается при использовании малых доз аспирина. Показано, что антитромботический эффект аспирина проявляется в дозах 50–100 мг/сут, однако есть данные об эффективности и значительно более низких доз — 30 мг/сут. По обобщенным данным мировой литературы, низкие дозы аспирина также эффективны, как и значительно более высокие (650–1500 мг/сут), для профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [Patrono et al., 2004]. Однако побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и геморрагические осложнения значительно чаще развиваются при применении аспирина в дозе 1200 мг/сут по сравнению с дозой 300 мг/сут [Farrel et al., 1991].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании многих эффектов аспирина *in vivo*, вопрос о дозировках остается спорным. Существуют теоретические и практические соображения о выборе минимально эффективных доз аспирина. Теоретически необходим выбор дозы, которая вызывала бы эффективный антитромбоцитарный эффект за счет угнетения циклооксигеназной активности тромбоцитов и не влияла бы на синтез PGI<sub>2</sub>. Мнение о том, что низкие дозы аспирина отвечают этим требованиям, в настоящее время подвергается сомнению. Однако попытка идентифицировать дозовый режим аспирина с ингибцией ThA<sub>2</sub>, но без ингибции PGI<sub>2</sub>, дала противоречивые результаты, что, вероятно, было связано с неоднородностью условий *in vivo* и *ex vivo* при измерении продукции PGI<sub>2</sub>. Возможно, значение так называемой «аспириновой дилеммы» преувеличено, так как реально продукция PGI<sub>2</sub> не страдает *in vivo* на фоне одноразового приема аспирина. Это связано с тем, что 24-часовой перерыв достаточен для полного восстановления циклооксигеназной активности ЦОГ-1 в эндотелиальных клетках сосудов, а также, вероятно, с индукцией эндотелиальной ЦОГ-2 в ответ на активацию тромбоцитов.

Несмотря на дискуссионность вопросов дозировки аспирина, считается, что доза аспирина, необходимая для угнетения агрегации тромбоцитов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, должна быть выше, чем у здоровых; кроме того, она может варьировать для одного и того же пациента со

временем. Это стало причиной разработки следующих режимов дозирования аспирина при различных сосудистых нарушениях (табл. 13.1).

Таблица 13.1

Режим дозирования аспирина при различных сосудистых нарушениях

Патологическое состояние	Минимально эффективная ежедневная доза, мг
Пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний	75
Артериальная гипертензия	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия	75
Острый инфаркт миокарда	160
Транзиторная ишемическая атака и ишемический микроинсульт	50
Острый ишемический инсульт	160
Фибрилляция предсердий	325

**Аспиринорезистентность.** Для обозначения недостаточного угнетения агрегации тромбоцитов рядом исследователей используется термин «аспириновая недостаточность» или «аспиринорезистентность». Однако следует учитывать, что при интерпретации данных измерений функции тромбоцитов возможны:

- индивидуальная (субъективная) вариабельность измерений агрегации;
- недостатки при назначении препарата (неправильный выбор дозы);
- взаимодействие с другими лекарственными средствами, потенциально предотвращающими ацетилирование циклооксигеназы тромбоцитов аспирином.

Необходимо учитывать мультифакторную природу атеротромбоза и то, что тромбоцит-активируемый тромбоз далеко не всегда лежит в основе сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, профилактика осложнений сердечно-сосудистых заболеваний с применением препарата, блокирующего единственный патогенетический механизм, может оказаться неэффективной.

Последние контролируемые исследования показали недостаточный антитромбоцитарный эффект аспирина (недостаточную ингибицию тромбоцитов по данным агрегатометрии с АДФ) у 5–25% пациентов

с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями [Gum et al., 2001]. Вероятно, аспиринорезистентность не уменьшается при увеличении дозы препарата. Как уже указывалось, повышение дозы аспирина не приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, однако связано с возрастающим риском геморрагических осложнений. Теоретически можно предположить, что в этих исследованиях принимали участие пациенты с резистентностью к аспирину, которую не удалось преодолеть с увеличением его дозы.

Механизмы аспиринорезистентности остаются до конца не известными. Возможно, определенную роль играет экстратромбоцитарный биосинтез ТхА<sub>2</sub>, включая индуцируемую экспрессию ЦОГ-2 в моноцитах и макрофагах. Это подтверждает хотя бы тот факт, что у некоторых пациентов с нестабильной стенокардией при внутривенном режиме введения аспирина отмечается повышенная экскреция метаболитов ТхВ<sub>2</sub>.

Кардиопротективный эффект аспирина уменьшается при одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Это связано с конкуренцией НПВП и аспирина за связывание с ЦОГ-1. Наиболее актуален такой механизм аспиринорезистентности у пожилых пациентов, которые помимо аспирина получают другие нестероидные противовоспалительные препараты по другим причинам (артриты и пр.).

Определить резистентность к аспирину можно при помощи агрегометрии. Однако проводить скрининг на наличие аспиринорезистентности имеет смысл, если доступны препараты для ее преодоления. Поэтому необходимы дальнейшие исследования чтобы установить эффективность таких препаратов, как селективные ингибиторы ЦОГ-2 и ингибиторы тромбоксансинтетазы, для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с аспиринорезистентностью.

**Клиническое применение аспирина.** Тромбоциты, как уже указывалось, играют ключевую роль в поддержании нормального гемостаза, и в случае структурных и/или функциональных дефектов способствуют развитию геморрагической тенденции. Тем не менее в современном индустриальном мире тромбозы, в частности артериальные, стали представлять более значительную проблему, чем кровотечения. Нарушения иммунной системы, появление новых лекарственных препаратов, экономические проблемы, гиподинамия, курение, ожирение, прогресс в области сосудистой хирургии и прочие атрибуты современности способствовали резкому росту сердечно-сосуди-

стых заболеваний, в том числе тромбозов и тромботических осложнений. При этом функция тромбоцитов стала одним из важнейших определяющих факторов в возникновении тромбозов, в основном артериальных, в условиях высокого кровотока. Поэтому необходимость в применении антитромбоцитарных препаратов и их совершенствовании в настоящее время не вызывает сомнений.

Тромбоцитарные «белые» тромбы характерны для артериальной циркуляции, в особенности коронарных артерий. Они обнаруживаются при ряде синдромов, таких как АФС, ГИТ II, и патологических состояний (реокклюзии сосудов после протезирования искусственными клапанами сердца и пр.). О наличии богатых тромбоцитами тромбов свидетельствует повышение уровня маркеров активации тромбоцитов у пациентов с коронарной ишемией и после баллонной дилатации сосудов, у беременных с ИКС.

Успешность противотромботической терапии подразумевает анализ всех возможных факторов риска и механизмов развития тромбоза и в большинстве случаев применение, помимо антитромбоцитарных, других противотромботических препаратов.

В клинической практике антитромбоцитарные препараты используются, как правило, при лечении заболеваний артериальных сосудов и/или первичной или вторичной профилактики тромбозов. Таким образом, применение антитромбоцитарных препаратов в клинической практике ставит следующие цели.

1. Ингибция прогрессирования атеросклеротического повреждения сосудистой стенки или, в идеале, регресс повреждений.
2. Предотвращение тромботических осложнений атеросклероза; этот эффект достигается сочетанием антикоагулянтов с антитромбоцитарными препаратами.
3. Повышение перфузии в ишемических или преишемических участках как через вазодилатацию, так и повышением кровотока за счет улучшения реологических свойств крови; данная задача крайне актуальна и при профилактике, и при лечении плацентарной недостаточности, гестозов, ВУЗРП.

Чтобы коротко охарактеризовать основные механизмы действия антитромбоцитарных препаратов в лечении острых сосудистых проявлений, следует еще раз подчеркнуть, что тромбоциты и их дериваты играют критическую роль в возникновении таких проявлений, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт, не вдаваясь в подробности анализа причин

(АФС, синдром «липких тромбоцитов» или др. факторы).

К примеру, нарушение целостности богатой тромбоцитами и фибрином атеросклеротической бляшки ведет к более «агрессивной» депозиции тромбоцитов и образованию, в итоге, тромба, что клинически может проявляться острым инфарктом миокарда или ишемическим инсультом. Эффективность аспирина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в большой степени обусловлена способностью небольших доз необратимо ацетилировать активные сайты циклооксигеназы, что ведет к снижению продукции простагландинов и ТхА<sub>2</sub> — мощного промотора агрегации тромбоцитов. Тромбоциты являются прекрасной мишенью антитромботической терапии, поскольку не имеют ядра и потому не могут ресинтезировать циклооксигеназу, а потому эффект длится столь долго, сколько «живут» в кровотоке «аспиринизированные» тромбоциты.

Другой возможный механизм положительного эффекта аспирина также значителен. Аспирин способен блокировать синтез циклооксигеназозависимых вазоконстрикторных факторов, которые усугубляют эндотелиальную дисфункцию в условиях повреждения эндотелия, что имеет место не только при атеросклерозе, но и при широком круге других заболеваний и патологических состояний (острый атероз при гестозе, эндотелиопатия вследствие гипергомоцистеинемии, циркуляции АФА, герпесвирусной инфекции и пр.), снижает воспалительный ответ и способствует ингибции прогрессирования атероза и атеросклероза, предотвращая окисление ЛПНП.

Первые сообщения о возможности применения аспирина при сердечно-сосудистых заболеваниях стали публиковаться в 50-х годах прошлого столетия. Врач из Калифорнии Lawrence Craven отметил геморрагические осложнения после применения препарата «Aspergum» — жевательной формы аспирина — для купирования болей после тонзилэктомии. Он предположил, что данный эффект снижения свертывания крови можно использовать для профилактики ИМ. В 1950 г. в неконтролируемом исследовании 8000 пациентов Craven получил успешные результаты с аспирином.

На сегодняшний день применение аспирина рекомендуется следующих случаях.

- ◆ Для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в группах высокого риска.
- ◆ Для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений при наличии в анамнезе:

- инфаркта миокарда;
- стабильной и нестабильной стенокардии;
- ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак;
- вмешательств на коронарных сосудах (стен-тирование, баллонная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование).
- ◆ При наличии атеросклероза нижних конечностей.
- ◆ При фибрилляции предсердий у пациентов с низким риском развития тромбоземболических осложнений при наличии противопоказаний к применению непрямых антикоагулянтов.
- ◆ В составе комбинированной терапии у пациентов с искусственными клапанами сердца при высоком риске тромбоземболических осложнений.
- ◆ При некоторых пороках сердца (митральный, ревматический).
- ◆ У беременных с генетическими формами тромбофилии и АФС и/или акушерскими или тромбоземболическими осложнениями в анамнезе для профилактики осложнений беременности, начиная с фертильного цикла, и на протяжении беременности для профилактики акушерских осложнений (синдром потери плода, ВУЗРП, ПОНРП, гестозы, тромбоземболические осложнения).

Эффективность аспирина была подтверждена в ходе более 70 рандомизированных исследований, включавших более 115 тыс. пациентов с высоким риском развития атеротромбоза. Исследование проводилось у пациентов с разной степенью атеросклеротических поражений — от внешне здоровых людей с низким риском атеротромбоза до пациентов с инфарктом миокарда и инсультом.

В исследовании ISIS-2 (1988) было доказано, что применение аспирина в течение 24 ч при подозрении на инфаркт миокарда и в последующие 5 нед. позволяет снизить смертельные исходы на 23%, частоту развития повторного инфаркта миокарда — на 49% и инсульта — на 46%.

Аналогичные исследования были проведены у пациентов с ишемическим инсультом [International Stroke Trial, 1997; CAST, 1997]. В исследования было включено более 40 тыс. пациентов, которые были рандомизированы для приема аспирина в течение первых 48 ч после развития инсульта и далее — в течение 2–4 нед. в дозе 300 и 160 мг и плацебо. Применение аспирина позволило снизить частоту смертельных исходов дополнительно в 10 случаях на 1000 пациентов

и с таким же преимуществом добиться большей частоты полного восстановления после ишемического инсульта. Увеличение абсолютного числа геморрагических инсультов при применении аспирина было небольшим и составило 2 на 1000. Следует отметить, что, несмотря на наличие активации тромбоцитов при ишемическом инсульте, большую роль ТхА2-зависимая активация ответа тромбоцитов, по-видимому, играет при острых сосудистых нарушениях в коронарном русле, нежели в церебральных артериях.

Доказана эффективность профилактического приема аспирина у пациентов со стабильной и с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда в анамнезе. Применение аспирина позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов на 20–30%, причем эта эффективность колеблется в широких пределах в зависимости от факторов риска: от полного отсутствия эффективности при окклюзионных заболеваниях нижних конечностей до снижения риска на 50% при нестабильной стенокардии. В абсолютных числах получается, что применение аспирина в течение 6 мес. позволяет предотвратить сердечно-сосудистые осложнения у 50 из 1000 пациентов с нестабильной стенокардией и у 36 на 1000 пациентов с инфарктом миокарда, инсультом и транзиторными ишемическими атаками при применении аспирина в течение 30 мес. [Patrono et al., 2004].

Доказана эффективность аспирина и для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, однако в каждом случае необходимо проводить оценку факторов риска осложнений терапии аспирином и ее преимуществ. Суточная доза аспирина не должна при этом превышать 75–100 мг.

Аспирин снижает риск осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, однако его эффективность значительно ниже по сравнению с варфарином (целевое МНО — 2,0–3,0). По сравнению с плацебо частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий в среднем снижается на 25% [Patrono et al., 2004], однако терапия варфарином позволяет снизить этот риск на 47% больше, чем аспирин [Albers et al., 1994]. Однако, учитывая большую безопасность аспирина, он может применяться у пациентов при невозможности использования не-прямых антикоагулянтов и с низким риском инсульта.

Аспирин эффективен также и для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Так, в исследовании Pulmonary Embolism Prevention (2000) применение аспирина в дозе 160 мг в течение 5 нед. после ортопедических операций позволило на 36%

снизить риск венозных тромбоэмболических осложнений. Примерно у 40% пациентов в этом исследовании применялись и другие методы профилактики, включая НГ и НМГ. Однако исследования с применением венографии (как наиболее достоверного метода диагностики венозного тромбоза) свидетельствуют о меньшей эффективности аспирина по сравнению с антикоагулянтной терапией [Sors et al., 2000].

Перспективным является применение аспирина у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (истинная полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз и т.д.). Тромбоэмболические осложнения являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности у данной группы пациентов. В одном из плацебо-контролируемых исследований была показана эффективность аспирина в дозе 100 мг для профилактики как артериальных, так и венозных тромбозов у таких пациентов [Landolfi et al., 2004].

В целом эффективность терапии аспирином у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний позволяет на треть снизить риск нефатального инфаркта миокарда, на 25% — риск нефатального инсульта и на  $\frac{1}{6}$  — риск сердечно-сосудистой смертности.

**Побочные эффекты аспирина.** Основные побочные эффекты аспирина включают «малые» гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота, изжога, диспепсия, и более серьезные, к которым относятся появление пептической язвы и гастроинтестинальные кровотечения. Кроме того, у небольшого процента людей возможна непереносимость аспирина, которая может проявиться опасным для жизни бронхоспазмом (так называемая «аспириновая астма»).

Некоторые опасения вызывает профилактическое применение аспирина у пациентов с артериальной гипертензией в связи с возможным повышением риска геморрагического инсульта. Однако в исследовании HOT были получены обнадеживающие результаты: при адекватном контроле артериальной гипертензии применение аспирина позволяло эффективно предотвращать развитие инфаркта миокарда без повышения риска геморрагического инсульта [Hansson et al., 1998]. В целом риск внутричерепных кровоизлияний при антитромбоцитарной терапии возрастает в 1,6 раза по сравнению с общей популяцией, а в абсолютных цифрах при приеме аспирина этот риск составляет 1 случай на 1000 за год [Antithrombotic Trialists collaboration, 2002].

Влияние аспирина на ЦОГ-1 в слизистой оболочке ЖКТ является дозозависимым, тогда как ингибиро-

вание ЦОГ-1 в тромбоцитах не зависит от дозы аспирина. Таким образом, можно предположить, что при одинаковой антитромботической активности более высокие дозы аспирина связаны с большим риском геморрагических осложнений. В исследовании CURE был подтвержден дозозависимый эффект аспирина в отношении развития геморрагических осложнений: частота тяжелых желудочно-кишечных кровотечений составила 1,9% при приеме аспирина менее 100 мг/сут, 2,8% — при приеме от 100 до 200 мг/сут и 3,7% — при дозе аспирина от 200 до 325 мг/сут. Однако тяжелые желудочно-кишечные кровотечения развиваются у пациентов, принимающих как низкие (30–50 мг/сут), так и высокие дозы (1200 мг/сут). Понижение доз аспирина не позволяет полностью предотвратить его неблагоприятные эффекты в отношении желудочно-кишечного тракта, однако позволяет значительно снизить их риск. Так, при приеме аспирина в дозе 75 мг/сут риск геморрагических осложнений снижается на 40% по сравнению с дозой 300 мг/сут и на 30% по сравнению с дозой 150 мг/сут [Weil et al., 1995]. Следует учитывать, что на эффект аспирина в отношении ЖКТ оказывает влияние предшествующее состояние слизистой оболочки (язвенное поражение), одновременный прием других препаратов (например, НПВП). В таких случаях эффективен одновременный прием ингибиторов протонной помпы (омепразола).

*Риск гастроинтестинальных кровотечений при применении аспирина в среднем возрастает в 2 раза.*

Во избежание неблагоприятных эффектов аспирина необходимо в каждом конкретном случае оценивать преимущества и факторы риска. Так, применение аспирина считается безопасным и эффективным при риске сердечно-сосудистых осложнений более 1,5% в год [Lauer M., 2002]. Так, не до конца изучена безопасность применения аспирина у лиц пожилого возраста (более 70 лет), для первичной профилак-

ки сердечно-сосудистых заболеваний при их низком риске, у пациентов с сахарным диабетом без сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании ETDS 3711 пациентов с начальной или умеренной диабетической ретинопатией были рандомизированы для приема аспирина (625 мг) или плацебо. Хотя снижение коронарных событий было на границе статистической достоверности (17%,  $p = 0,04$ ), снижения риска инсульта и сердечно-сосудистой смертности выявлено не было.

Значения соотношений риска кровотечений к эффективности аспирина в различных группах пациентов представлены в табл. 13.2. Ориентируясь на данные исследований, не стоит также забывать, что в них не включались пациенты с высоким риском кровотечений.

**Применение аспирина в акушерской практике.** В акушерской практике антитромботические препараты (аспирин, дипиридамол) широко применяются.

Долгое время акушеры избегали применения аспирина в I триместре беременности, опасались возможного тератогенного эффекта с образованием дефектов нервной трубки, гастрошизиса, расщепления верхнего неба. Однако, согласно последним исследованиям, при применении аспирина в низких дозах частота аномалий развития плода не превышает таковую в общей популяции за исключением гастрошизиса (повышение риска в 2 раза) [Kozet et al., 2002]. По заключению экспертов VII Конференции АССР, вопрос о безопасности аспирина требует дальнейшего изучения [Bates et al., 2004].

Тем не менее до появления и активного внедрения в акушерскую практику НМГ в западных странах для лечения АФС и профилактики тромботических осложнений и репродуктивных потерь, с целью пролонгирования беременности давно стал применяться аспирин в малых дозах начиная с фертильного цикла

Таблица 13.2

#### Оценка польза/риск при применении аспирина

[Patrono et al., 2004]

Группа пациентов	Эффективность	Безопасность	Комментарии
Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений	Профилактика 10–20 фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на 1000 пациентов в течение 1 года	Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения — 1–2 на 1000, геморрагический инсульт 0,1–0,2 на 1000	Преимущества профилактики аспирином явно перевешивают риск кровотечений
Низкий риск сердечно-сосудистых осложнений	Профилактика 1–3 на 1000 нефатальных инфарктов миокарда в течение 1 года		Необходим строго дифференцированный подход к назначению аспирина в зависимости от наличия дополнительных факторов риска кровотечений

и на протяжении беременности наряду с низкими дозами гепарина (10 тыс. ЕД гепарина и 75–81 мг аспирина в день). В одном из последних исследований была показана эффективность низких доз аспирина (81 мг/сут) в сочетании с НМГ, начиная с фертильного цикла, для профилактики осложнений беременности у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе. Интересно, что из 351 пациентки только у 8% не были обнаружены аномалии в системе гемостаза. Терапия оказалась безопасной и эффективной почти в 100% случаев [Bick et al., 2006].

Опасения вызывает также применение аспирина в III триместре, что может приводить к торможению родовой деятельности (вследствие ингибирования синтеза простагландинов), преждевременному закрытию артериального протока у плода, гиперплазии легочных сосудов и гипертензии в малом круге кровообращения. Однако недавнее крупное рандомизированное исследование T. Imperiale и соавт. (1991) и метаанализ CLAPS (1994), включающие более 9000 беременных с гестозом и ВУЗРП, показали безопасность аспирина как для матери, так и для плода. Таким образом, применение аспирина в дозах менее 150 мг/сут во II и в III триместрах беременности является безопасным. Однако следует помнить о том, что аспирин выделяется с грудным молоком, что повышает риск возникновения кровотечений у ребенка вследствие нарушения функции тромбоцитов.

Дальнейшие исследования показали, что аспирин в низких дозах способствует синтезу ИЛ-3 — важного гуморального фактора роста и развития плаценты. Кроме того, имеются данные о непосредственном влиянии гепарина и аспирина на процессы апоптоза в трофобласте, что может определять эффект этих препаратов для профилактики осложнений беременности [Bose et al., 2005]. Однако относительно эффективности аспирина у пациенток с АФС для профилактики осложнений беременности в мире до сих пор существуют споры. Так, в рандомизированном исследовании N. Patisson и соавт. (2000) не выявлены преимущества применения аспирина у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе и с АФС по сравнению с плацебо, тогда как в исследовании A. Manu и соавт. (1992) комбинированная терапия аспирином, НГ (5000 ЕД 2 раза в день) и преднизолоном позволяет в 69% случаев добиться рождения живого ребенка, при терапии аспирином с сочетанием с преднизолоном — в 43% случаев, а при терапии только преднизолоном — в 7% случаев. Эффективность аспирина у пациенток с АФС доказана также в исследовании

J. Balasch и соавт. (1993): применение низких доз аспирина (100 мг/сут) позволило в 90,3% случаев добиться рождения живого ребенка. Однако во всех этих исследованиях имеется ряд недостатков и ограничений.

Следует учитывать, что большего эффекта удастся достигнуть именно при комбинированной терапии аспирином и НГ. Так, в исследовании W. Kutteh (1996) рождение живых детей наблюдалось у 44% женщин с АФС, принимавших на протяжении беременности низкие дозы аспирина, и у 80% женщин при применении одновременно аспирина и НМГ. Согласно нашим данным, применение низких доз аспирина (75–81 мг/сут), начиная с фертильного цикла, в составе комплексной терапии (НМГ, фолиевая кислота, антиоксиданты) позволяет значительно улучшить исходы беременности у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС и предотвратить развитие таких осложнений, как гестозы, синдром потери плода, ПОНРП, тромбоэмболические осложнения [Бицадзе В.О., 2003].

По данным систематического обзора 39 исследований, включавшего более 30 тыс. женщин, было показано снижение риска развития тяжелых форм гестоза на 15% при приеме аспирина (средняя доза 60 мг/сут). Применение аспирина позволило на 7% снизить частоту преждевременных родов и на 14% — гибель плода и неонатальную смертность. По предварительным данным, доза аспирина более 75 мг/сут не является более эффективной по сравнению с более низкими дозами [Duley et al., 2001].

Возможно, боязнь развития тератогенных эффектов аспирина объясняется широкое применение дипиридамола, однако, как уже указывалось, для достижения выраженного антитромбоцитарного эффекта необходимы высокие дозы препарата (250–400 мг/сут). Тем не менее у беременных с гестозом и гиперактивацией тромбоцитов высокие дозы дипиридамола весьма показаны, так как одновременно способствуют снижению и агрегационной активности тромбоцитов, и, в некоторой степени, артериального давления.

Антиагрегантная терапия может быть рекомендована наряду с антикоагулянтной терапией беременным с искусственными клапанами сердца с дополнительными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений (фибрилляция предсердий, дисфункция левого желудочка, механические клапаны старого образца), поскольку у них имеет место сильнейшая активация тромбоцитов в первую очередь в результате взаимодействия их с механическими клапанами.



Единственной профилактикой инсультов и инфарктов у беременных с синдромом «липких тромбоцитов» пока остается аспирин, хотя данный синдром редко диагностируется в клинической практике, несмотря на то что впервые он был открыт Е. Маттен у беременной с инфарктом миокарда.

Акушеры довольно часто используют помимо дипиридамола реополиглюкин вследствие не только его антитромбоцитарных эффектов, но и улучшающих реологию крови свойств. Тем не менее следует отметить, что препарат может давать аллергические системные реакции при сочетании с другими препаратами. В частности, наш опыт свидетельствует о возможности таких реакций при одновременном назначении НМГ.

Несмотря на широкие показания к применению антиагрегантов в акушерской практике, следует еще раз подчеркнуть, что если они применяются накануне операции или родов через естественные родовые пути, то риск геморрагических осложнений повышается.

### 13.4. Нестероидные противовоспалительные препараты и селективные ингибиторы ЦОГ-2

Помимо аспирина ТхА<sub>2</sub>-зависимую функцию тромбоцитов может угнетать ряд нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако, в отличие от аспирина, они ингибируют синтез ТхА<sub>2</sub> посредством конкурентного обратимого угнетения циклооксигеназы. При использовании традиционных противовоспалительных доз эти препараты угнетают тромбоцитарную циклооксигеназу лишь на 70–85%, что недостаточно для антитромбоцитарного эффекта. Среди всех известных обратимых ингибиторов циклооксигеназы (сульфинпиразон, индobufен и др.) лишь индobufен является эффективным ингибитором циклооксигеназной активности тромбоцитов. Его биохимические, функциональные и клинические эффекты сравнимы с таковыми для стандартных доз аспирина. Так, терапевтический уровень в плазме, достигаемый после перорального приема 200 мг препарата 2 раза в день, угнетает циклооксигеназу более чем на 95%. Также уменьшается экскреция метаболитов тромбосана в той же степени, что и при аспирине. Однако в исследованиях, включавших суммарно более 4000 пациентов, преимущества индobufена по сравнению со стандартной терапией аспирином выявлено не было [Patrono et al., 2004]. Тем не менее, хотя в нашей стране этот препарат входит в число антитромбоцитарных, в США ни один из обратимых

ингибиторов циклооксигеназы не одобрен для применения в качестве антитромбоцитарного препарата.

В одном из исследований выявлен больший риск развития инфаркта миокарда у пациентов, принимающих селективный ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб, по сравнению с напроксеном при ревматоидном артрите [Bombardier et al., 2000]. Доказательств протромботического эффекта селективных ингибиторов ЦОГ-2 явно недостаточно. В исследованиях, посвященных селективным ингибиторам ЦОГ-2, целесообразно особое внимание уделить их воздействию на сердечно-сосудистую систему.

### 13.5. Ингибиторы тромбосансинтетазы

Тромбосан-А<sub>2</sub>-синтетаза — фермент, катализирующий синтез ТхА<sub>2</sub> из его предшественника — РGH<sub>2</sub>. Селективные ингибиторы этого фермента имеют по крайней мере два теоретических преимущества над ингибиторами циклооксигеназы в качестве потенциальных антитромботических агентов. Во-первых, они не предотвращают метаболизм РGH<sub>2</sub> через другие изомеразы и формирование основных эйкозаноидов (РGH<sub>2</sub> в сосудах, слизистой желудка и корковом слое почек и РGE<sub>2</sub> в слизистой желудка и мозговом веществе почек). Во-вторых, РGH<sub>2</sub>, который аккумулируется в тромбоцитах в результате блокады тромбосан-А<sub>2</sub>-синтетазы, может перемещаться в эндотелиоциты и служить там субстратом для РGI<sub>2</sub>-синтетазы в месте взаимодействия тромбоцита с сосудистой стенкой, процесс этот назван эндоперекисным обкрадыванием или трансклеточным метаболизмом. Действительно, селективное угнетение биосинтеза ТхА<sub>2</sub> совпадает с повышением уровня РGI<sub>2</sub> *in vivo* после кратковременного приема дазоксибена или CGS13080 здоровыми людьми.

Однако, несмотря на привлекательность идеи применения ингибиторов тромбосансинтетазы в качестве антитромбоцитарных препаратов, предварительные результаты использования их в экспериментальных моделях тромбоза у животных оказались противоречивыми. В связи с этим многие фармацевтические компании прекратили клинические испытания этих препаратов. Неоднозначные результаты исследований были обусловлены, с одной стороны, тем, что они не всегда были связаны с ТхА<sub>2</sub>-зависимым феноменом. Кроме того, неадекватная фармакокинетика исследуемых препаратов в результате вновь возобновляемого синтеза ТхА<sub>2</sub> в промежутке времени между очередными дозами препаратов также



может быть причиной неоднозначных результатов. И наконец, «замещение» биологических эффектов ТхА2 на эффекты PGN2 на общих тромбоцитарных и сосудистых рецепторах также может иметь при этом значение.

Рецептор ТхА2/PGN2 (TP) является протеин G-содержащим рецептором, который при лигандной стимуляции ведет к активации фосфолипазы C и последующему повышению внутриклеточной концентрации инозитол 1,4,5-трифосфата, диацилглицерола и ионов кальция. Эндотелиальные TP-рецепторы, известные как тромбоцитарные/плацентарные рецепторы, уже удалось получить путем альтернативного сплайсинга. В настоящее время разработаны антагонисты TP-рецепторов с пролонгированным эффектом (период полужизни более 20 ч): GR23191, BMS-180291. Несмотря на антитромботическую и «кардиопротективную» активность, которую эти препараты показали в эксперименте, результаты дальнейших исследований оказались противоречивыми. На этом основании клиническая разработка GR23191 и сулотробана была прекращена.

В настоящее время разрабатываются препараты, сочетающие свойства ингибиторов тромбоксансинтазы и антагонистов TP. Единственный такой препарат *ридогрел* пока находится в стадии доклинических исследований.

### 13.6. Ингибиторы фосфодиэстеразы

Дипиридамо́л (Курантил) является дериватом пиримидопиримидина и обладает сосудорасширяющими свойствами. Обнаружено, что он угнетает агрегацию тромбоцитов в цельной крови в более низких концентрациях, чем в плазме, однако механизм антитромбоцитарного эффекта все еще остается спорным.

В качестве возможных антитромбоцитарных механизмов в настоящее время рассматриваются:

- а) угнетение тромбоцитарной фосфодиэстеразы — фермента, расщепляющего цАМФ до 5-АМФ, в результате чего происходит накопление цАМФ в тромбоцитах;
- б) блокада аденозина на уровне А2-аденозиновых рецепторов тромбоцитов, что стимулирует тромбоцитарную аденилатциклазу.

Среди других возможных механизмов внимания заслуживают и другие концепции. Так, существуют данные о прямой стимуляции синтеза простаглицлина. Однако необходимые для этого концентрации значительно превышают нижний микромолекуляр-

ный уровень в плазме, который достигается после перорального приема обычной дозы (100–400 мг/сут).

Недавно появились данные, что дипиридамо́л потенцирует угнетение функции тромбоцитов оксидом азота (NO) через влияние на фосфодиэстеразу тромбоцитов и расщепление цГМФ. Более того, дипиридамо́л может проявлять антиоксидантные свойства и ингибировать окисление ЛНГ.

Выводится препарат из организма в основном путем билиарной экскреции в форме конъюгатов — глюкуронидов. Максимальное время полувыведения составляет около 10 ч.

Клиническая эффективность дипиридамо́ла, применяемого изолированно или в сочетании с аспирином, оценивалась на основе результатов рандомизированных исследований.

Следует отметить, что поскольку дипиридамо́л обладает и вазодилатирующими свойствами, его «любят» использовать в акушерстве, в том числе и при гестозе, фетоплацентарной недостаточности и внутриутробном страдании плода. Однако, к сожалению, часто применяемые дозы слишком малы, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Возможно, другие положительные эффекты дипиридамо́ла играют не менее важную роль для применения его в акушерстве — антиоксидантный и, по некоторым данным, иммуномодулирующий, что важно в терапии и профилактике гестозов, внутриутробной задержки роста плода и пр.

### 13.7. Производные тиенопиридина

Тиклопидин (тиклид) и клопидогрел (плавикс) — структурно родственные тиенопиридины, обладающие свойством селективно угнетать АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, предотвращать экспрессию рецепторов фибриногена (GPIIb/IIIa), не оказывая при этом прямого влияния на метаболизм арахидоновой кислоты. Они могут также угнетать агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном и тромбином, но эти эффекты исчезают при повышении концентрации соответствующих агонистов.

Предполагают, что тиклопидин и клопидогрел вызывают необратимые изменения АДФ-рецепторов тромбоцитов (P2Y12) посредством угнетения аденилатциклазной активности. Для осуществления антитромбоцитарного эффекта *in vivo* необходима трансформация этих препаратов в активные метаболиты в печени. Однако молекулярные характеристики метаболитов остаются все еще недостаточно изученными.

Также не изучены в достаточной мере молекулярные мишени дериватов тиклопидина и клопидогрела. Предполагается, что необратимое ингибирование рецептора P2Y<sub>12</sub> достигается за счет взаимодействия тиоловой группы активного метаболита тиенопиридинов с цистеиновым остатком рецептора.

**Тиклопидин.** После однократного перорального приема 90% дозы препарата всасывается, а пик концентрации в плазме приходится на 1–3 ч после приема однократно 250 мг. При приеме дважды в день в течение 2–3 нед. отмечается кумулятивный эффект. Более 98% тиклопидина обратимо связывается с белками плазмы, в основном с альбумином. Тиклопидин быстро метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов (уже обнаружено 13 метаболитов). Из них наиболее активным ингибитором АДФ-индуцированной агрегации является 2-кетодериват.

Период полужизни тиклопидина составляет 24–36 ч после однократного перорального приема и 96 ч — при 14-дневном приеме дважды в день. Обычно рекомендуемый режим приема тиклопидина — 250 мг дважды в день. При отмене препарата тромбоцитарная функция восстанавливается медленно.

Синергичный эффект тиклопидина и аспирина стал основой применения комбинации этих препаратов при чрескожной транслюминальной ангиопластике в качестве адъювантной терапии. Тиклопидин является альтернативой аспирину у больных с так называемой аспирином-резистентностью.

Основные побочные эффекты тиклопидина — угнетение функции костного мозга, сыпь, диарея. Нейтропения развивается примерно у 1% больных, получающих тиклопидин (у 2,4% пациентов наблюдается нейтропения менее  $1,2 \times 10^9$ , а у 0,8% — менее  $0,8 \times 10^9$ ). Кроме того, при применении тиклопидина имеется риск развития тромбоцитопении, апластической анемии, тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). ТТП развивается у 0,02% пациентов, что в 50 раз больше, чем в общей популяции [Steinhubl et al., 1999]. Летальность при ТТП высока и даже при адекватной терапии составляет 20%. Эти побочные эффекты существенно ограничивают применение тиклопидина.

**Клопидогрел.** Фармакокинетика клопидогрела несколько отличается от тиклопидина. Так, неизменный клопидогрел не обнаруживается в периферической крови после приема однократной дозы (менее 200 мг) или повторных доз (менее 100 мг ежедневно). Основным метаболитом клопидогрела яв-

ляется дериват карбоксильной кислоты — SR26334. Период полужизни SR26334 составляет около 8 ч. Хотя клопидогрел не проявляет активности *in vitro*, *in vivo* он трансформируется печенью в ингибитор тромбоцитов неизвестной структуры с очень коротким периодом полужизни. Основными ферментами, отвечающими за метаболизм клопидогрела, являются изоэнзимы P450 — CYP3A4 и 3A5. Отмечено, что метаболизм клопидогрела замедляется более чем на 90% при одновременном применении с аторвастатином, который также служит субстратом для CYP3A4 [Clarke et al., 2003].

Угнетение агрегации тромбоцитов отмечается уже через 2 ч после приема 400 мг клопидогрела и остается стабильным в течение 48 ч. При ежедневном приеме 50–100 мг препарата угнетение агрегации происходит на 2-й день и достигает устойчивого уровня после 4–7 дней. У тиклопидина, по сравнению с клопидогрелом, более отсроченный эффект.

Фармакодинамика клопидогрела весьма схожа с таковой аспирина: для обоих характерна кумуляция эффекта угнетения функции тромбоцитов при ежедневном приеме низких доз. Как и в случае аспирина, функция тромбоцитов возвращается к исходной через 7 дней после последнего приема препарата. Как «наполнение» эффектов угнетения, так и медленное восстановление функции тромбоцитов можно объяснить действием активных составляющих этих препаратов (ацетилсалициловая кислота в случае аспирина и неизвестный метаболит в случае клопидогрела). Они вызывают временный дефект в белках тромбоцитов, который не может быть восстановлен в течение 24 ч между приемами препарата и может быть возмещен только после полного оборота тромбоцитов. Это, в свою очередь, оправдывает режим однократного приема для обоих препаратов, несмотря на короткий период полужизни в крови. Подобно аспирину, у части пациентов обнаруживается резистентность к клопидогрелу. Методом оценки ответа на терапию клопидогрелом является агрегометрия.

Согласно последним широким клиническим исследованиям, эффективность клопидогрела и аспирина в предотвращении основных сосудистых осложнений у больных инфарктом миокарда или ишемическим инсультом одинакова для обоих препаратов [CARPIS, 1996]. В исследовании CURE [Peters et al., 2003] была показана эффективность комбинированного применения аспирина и клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.

Комбинация аспирина и клопидогрела является стандартом лечения в течение 1 мес. после стентирования, однако имеются данные об эффективности более длительного применения клопидогрела (в течение 1 года) для профилактики сердечно-сосудистых осложнений после вмешательства на коронарных артериях [Steinhubl et al., 2002].

Таким образом, на основании рандомизированных исследований клопидогрел рекомендуется для вторичной профилактики:

- ◆ инфаркта миокарда;
- ◆ нестабильной стенокардии;
- ◆ ишемического инсульта и транзиторных нарушений мозгового кровообращения;
- ◆ для профилактики тромбоэмболических осложнений при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей;
- ◆ для профилактики сердечно-сосудистых осложнений после вмешательств на коронарных сосудах.

Частота нейтропении при приеме клопидогрела ниже, чем у тиклопидина, и составляет около 0,05%. В то же время частота тяжелой сыпи и диареи выше у клопидогрела, чем у аспирина, тогда как частота кровотечений была ниже в группе клопидогрела [CARPIE, 1996]. В начале терапии возможно развитие ТТП, которая чаще всего развивается в течение 2-й недели терапии.

**Предостережения.** В первые 3 мес. терапии тиенопиридинами необходим контроль лейкоцитарной формулы крови; нейтропения менее  $1,2 \times 10^9$  требует отмены препарата. В начале лечения следует контролировать содержание тромбоцитов; при тромбоцитопении менее  $80 \times 10^9$  препарат следует отменить. Кроме того, метаболизм тиенопиридинов уменьшается с возрастом и при нарушениях функции печени; при этом антитромбоцитарная активность препаратов может снижаться. В первые месяцы терапии рекомендуется контроль уровня печеночных ферментов. При планировании хирургического вмешательства клопидогрел следует отменить за 5–7 сут, тиклопидин — за 10–14 сут.

Новые антитромбоцитарные препараты (тиклопидин, клопидогрел) в акушерстве на сегодняшний день не применяются вследствие отсутствия данных о возможных тератогенном и эмбриотоксическом эффектах. Данных об экскреции препарата с молоком отсутствуют, в связи с чем применение препаратов тиенопиридинового ряда при кормлении не рекомендуется.

### 13.8. Антагонисты рецептора IIb/IIIa

После того как стало известно, что экспрессия функционально активных гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa на поверхности тромбоцитов представляет собой финальный общий путь активации тромбоцитов вне зависимости от характера активирующего стимула, внимание исследователей привлекла перспектива эффективного угнетения функции тромбоцитов путем блокирования этого рецептора. Комплекс гликопротеин IIb/IIIa является членом семейства особых рецепторов — интегринов; эти рецепторы распознают последовательность аргинин–глицин–аспартат (RGD–последовательность), которая присутствует и в составе адгезивных протеинов, таких как фибриноген, vWF и др.

Ингибиторы GPIIb/IIIa включают моноклональные антитела (абциксимаб), естественные RGD-содержащие пептиды из ядов змей, а также синтетические RGD-содержащие пептиды, пептидоподобные и непептидные RGD-миметики.

Областью применения этих препаратов является профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом перед проведением вмешательств на коронарных сосудах (стентирование, чрескожная баллонная ангиопластика). Согласно последним рекомендациям, антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa должны применяться у пациентов при планировании ранней реваскуляризации миокарда, тогда как в других случаях их применение при остром коронарном синдроме не связано со значительным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений при увеличении риска кровотечений [Patrono et al., 2004].

**Абциксимаб.** Препарат представляет собой моноклональные химерные антитела мыши/человека (7E3 Fab) к GPIIb/IIIa. С тромбоцитарными поверхностями взаимодействуют около 40 тыс. молекул антител, каждая из которых связывается с двумя рецепторами GPIIb/IIIa. Для значительного снижения агрегации тромбоцитов достаточно уменьшения количества свободных тромбоцитарных рецепторов до 50%. Почти полностью агрегация блокируется при инактивации 80% рецепторов GPIIb/IIIa, тогда как время кровотечения значительно увеличивается при блокировании более 90% рецепторов. Абциксимаб также блокирует рецепторы витронектина  $\alpha_v\beta_3$  и лейкоцитарные рецепторы  $\alpha_5\beta_2$ , однако клиническое значение подобного взаимодействия пока не ясно.

Вводится препарат внутривенно; при этом наблюдается быстрое снижение его концентрации в плазме вследствие быстрого связывания с рецепторами GPIIb/IIIa (время полужизни препарата составляет около 30 мин). При применении абциксимаба наблюдается дозозависимое ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Максимальный эффект наблюдается после болюсного введения абциксимаба в дозе 0,25 мг/кг через 2 ч после введения. Время кровотечения возвращается к исходным значениям и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов становится более 59% в большинстве случаев в течение 24 ч и практически у всех пациентов в течение 48 ч. Небольшая концентрация абциксимаба выявляется в течение 14 дней после отмены препарата, что обусловлено перераспределением препарата на поверхности тромбоцитов.

В исследовании EPIC было доказана эффективность абциксимаба в составе комбинированной антитромботической терапии при проведении чрескожной транслюминарной ангиопластики [Tcheng et al., 1996]. Абциксимаб вводится по общепринятому режиму: 0,25 мг болюсно плюс постоянная инфузия в дозе 125 мкг/кг/ч (не более 10 мкг/ч) в течение 12 ч. Однако влияние препарата на агрегацию тромбоцитов подвержено значительным индивидуальным колебаниям. Причины и клиническое значение этого явления еще предстоит выяснить. Согласно исследованию CAPTURE (1997), инфузия абциксимаба в течение 18–24 ч до вмешательства на коронарных артериях является эффективной у пациентов с нестабильной стенокардией. Применение абциксимаба перед реваскуляризацией миокарда позволяет снизить летальность от инфаркта миокарда на 9% [Voersma et al., 2002]. Более того, летальность через год после стентирования составляет 1% при применении абциксимаба и 2,4%, если препарат не применялся (исследование EPISTENT, 1998). Интересно, что при анализе в подгруппах было выявлено преимущество ингибиторов рецепторов GPIIb/IIIa у пациентов с сахарным диабетом и острым коронарным синдромом даже при отказе от раннего проведения реваскуляризации миокарда, что свидетельствует о важной роли тромбоцитарного звена в патогенезе ишемических повреждений у пациентов с сахарным диабетом (исследование GUSTO IV-ASC, 2001). Также проводились исследования по применению антагонистов GPIIb/IIIa в качестве дополнительной терапии при проведении тромболизиса. Изначально было показано, что применение аспирина, абциксимаба и альте-

плазы в сокращенной дозе у пациентов с инфарктом миокарда позволяет значительно улучшить перфузию миокарда при отсутствии повышения риска кровотечений [Antman et al., 1999]. Однако в исследовании GUSTO V (2001), при сравнении ретеплазы и комбинированной терапии абциксимабом и ретеплазой у 16 588 пациентов в течение 6 ч после развития острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, не было выявлено увеличения выживаемости при комбинированной терапии в раннем периоде (в течение 30 дней) и в отдаленных сроках (в течение 1 года). Хотя при комбинированной терапии снижалась частота повторных инфарктов миокарда, в то же время возрастал риск геморрагических осложнений, в том числе и тяжелых. Таким образом, преимущества подобной комбинированной терапии не были доказаны.

Серьезным побочным эффектом абциксимаба является увеличение частоты геморрагических осложнений. Применение препаратов тиенопиридинового ряда противопоказано при наличии клинически значимых кровотечений в течение последнего месяца, оперативном вмешательстве или травме в последние полгода, острых нарушениях мозгового кровообращения в течение 1 мес. (тирофибан, эптифибатид) или 2 лет (абциксимаб), применении ОАК в предшествующие 7 дней при МНО более 1,2 и тромбоцитопении менее  $100 \times 10^9$ .

Кроме того, у 1–2% пациентов на фоне терапии абциксимабом развивается тромбоцитопения (менее  $50 \times 10^9/л$ ), при этом у 0,5–1% пациентов тромбоцитопения развивается уже в течение первых 2–4 ч инфузии препарата или наблюдается тяжелая тромбоцитопения (менее  $20 \times 10^9/л$ ). В большинстве случаев тромбоцитопения обратима при отмене препарата и значительно реже возникает необходимость в инфузии тромбоцитарной массы. По своему механизму тромбоцитопения является аутоиммунной. В исследовании EPIC у 6% пациентов наблюдалось формирование антител к различным участкам молекулы абциксимаба. Сведения относительно риска повторного введения абциксимаба ограничены, хотя теоретически он может быть связан с развитием анафилактических реакций, тромбоцитопении, нейтрализацией вводимого абциксимаба. Имеются данные, что риск тромбоцитопении выше при повторном назначении препарата, особенно при повторном назначении через небольшой временной промежуток [Curtis et al., 2002]. Профилактика тромбоцитопении включает контроль уровня тромбоцитов через 4–6 ч и 12–24 ч после начала терапии.

При выявлении тромбоцитопении рекомендуется придерживаться следующей тактики.

- ◆ При тромбоцитопении  $(50-100) \times 10^9$  ограничиться оценкой клинической картины и контролем уровня тромбоцитов каждые 6 ч.
- ◆ При уровне тромбоцитов менее  $50 \times 10^9$  отменить блокатор рецептора IIb/IIIa и гепарин (опасность гепарин-индуцированной тромбоцитопении).
- ◆ При содержании тромбоцитов менее  $20 \times 10^9$  или при развитии кровотечений — тромбоцитная масса и протамин сульфат для нейтрализации эффекта гепарина.

**Тирофибан** (агростат) является непептидным производным тирозина, селективно взаимодействующим с рецептором GPIIb/IIIa и минимально влияющим на рецепторы витронектина  $\alpha_v\beta_3$ . При назначении в виде внутривенных инфузий в течение 4 ч в дозе 0,15 мкг/кг тирофибан приводит к увеличению времени кровотечения в 2,5 раза и ингибированию АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 97%. Период полужизни препарата в плазме крови составляет 1,6 ч; после отмены препарата субтерапевтические концентрации в плазме обнаруживаются через 6 ч. После отмены препарата агрегационная активность тромбоцитов значительно снижается через 1,5 ч и достигает более 50% через 4 ч. При назначении тиклопидина одновременно с аспирином время кровотечения возрастает в среднем в 4 раза, а концентрация тирофибана, необходимая для ингибирования агрегационной активности тромбоцитов на 50%, снижается с 12 до 9 нг/мл. Тирофибан выводится через почки и печень в неизменном виде. При тяжелой почечной недостаточности клиренс препарата уменьшается более чем в 3 раза. Поэтому у таких пациентов фирма-производитель рекомендует снижать дозу препарата на 50%. Однако риск геморрагических осложнений у пациентов с почечной недостаточностью повышается сам по себе и значительно возрастает при применении тирофибана [Januzzi et al., 2002].

Областью применения тирофибана является профилактика осложнений после чрескожных коронарных вмешательств. Назначается он болюсно, а затем — в виде внутривенной инфузии в течение 20–24 ч. При сравнении разных доз тирофибана (0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин и далее 0,1 мкг/кг/мин или болюс 10 мкг/кг, а затем инфузия со скоростью 0,15 мкг/кг/мин) со стандартными дозами абциксимаба и эптифибатида в исследовании COMPARE выявлена меньшая ингибция агрегации при применении тирофибана

[Batchelor et al., 2002]. Интересно, что, по предварительным данным, меньшая степень агрегации тромбоцитов ассоциируется с лучшими исходами и меньшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений [Steinhubl et al., 2001].

У небольшого числа пациентов наблюдается развитие тяжелой, но обратимой тромбоцитопении иммунного генеза. Развитие тромбоцитопении связано с образованием антител к новой конформации рецепторов GPIIb/IIIa. Безопасность повторных введений тирофибана еще предстоит установить.

**Эптифибатид** (интегрилин) представляет собой синтетический гептапептид, обладающий двумя дисульфидными связями. Он был разработан после открытия последовательности Lys-Gly-Asp, содержащейся в дезинтегрине змеиного яда, которая обладает способностью связываться с рецепторами GPIIb/IIIa. Эптифибатид селективно связывается с тромбоцитарными рецепторами GPIIb/IIIa, а также взаимодействует с рецепторами витронектина. При одновременном назначении с гепарином наблюдается удлинение АЧТВ, что свидетельствует о антитромбиновой активности эптифибатида. В исследованиях с тирофибаном, меченным  $^{14}\text{C}$ , было показано, что после болюсного введения пиковая концентрация препарата в плазме крови наблюдается через 5 мин, а время полужизни в плазме — в среднем 1,1 ч. В течение 72 ч около 73% препарата полностью выводится из организма, причем на 98% препарат выводится почками. Значительное замедление клиренса эптифибатида наблюдается при почечной недостаточности. При клиренсе креатинина менее 60 мл/мин наблюдается значительное повышение риска геморрагических осложнений [Reddan et al., 2003]. При назначении эптифибатида в течение 4–12 ч (болюсно 90 мкг/кг плюс 0,1 мкг/кг/мин в виде постоянной инфузии) через 1 ч после лечения агрегация тромбоцитов снижалась в среднем до 15% и восстанавливалась (до 55%) через 4 ч после отмены препарата. Однако агрегация тромбоцитов под влиянием эптифибатида подвержена значительным индивидуальным колебаниям. На сегодня эптифибатид применяется при коронарных вмешательствах в дозе 180 мкг/кг болюсно, а затем в виде инфузии 2 мкг/кг/мин.

Применение эптифибатида связано с небольшим увеличением риска геморрагических осложнений и иммунной тромбоцитопении. В начале терапии рекомендуется контроль уровня тромбоцитов. Безопасность повторного введения препарата неизвестна, однако у пациентов с тромбоцитопенией, развившейся на

фоне повторного применения эптифибатида, выявляется высокий титр тромбоцит-связывающих антител.

**Оральные ингибиторы рецепторов GPIIb/IIIa.** Успешное применение быстродействующих антагонистов рецепторов GPIIb/IIIa натолкнуло исследователей на мысль о создании оральных ингибиторов рецепторов GPIIb/IIIa с целью длительного применения для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании фазы III был запущен целый ряд таких препаратов: ксемилофибан, орбофибан, лотрафибан. Однако результаты последующего метаанализа, включавшего более 40 тыс. пациентов, оказались неутешительными: оральные ингибиторы GPIIb/IIIa не превосходили эффективность аспирина или плацебо и даже увеличивали частоту смертельных исходов [Chew et al., 2001]. Для объяснения таких неожиданных результатов было выдвинуто несколько гипотез. Во-первых, биодоступность ингибиторов GPIIb/IIIa при оральном применении составляет 50%, что может приводить к недостаточному снижению агрегации тромбоцитов. Кроме того, взаимодействие лиганд—рецептор не является пассивным процессом и может приводить к активации внутриклеточных сигналов. Возможно, при связывании препаратов оральных ингибиторов GPIIb/IIIa с тромбоцитарной поверхностью происходит активация неких путей внутриклеточной передачи сигнала, что приводит к увеличению активности тромбоцитов. Несмотря на неутешительные результаты, создание данной группы препаратов остается весьма перспективным направлением. Необходимо дальнейшее изучение фармакокинетики антитромбоцитарных препаратов и, возможно, создание новых способов мониторинга их анти-GPIIb/IIIa-активности.

### 13.9. Ингибитор взаимодействия GPIIb/V/IX — фактор фон Виллебранда

Одним из новых подходов в антитромбоцитарной терапии является разработка ингибитора взаимодействия GPIIb/V/IX — vWF, поскольку пристальное внимание исследователей приковано к молекулярным механизмам патологического тромбообразования в стенозированных атероматозных артериях.

Адгезия тромбоцитов к коллагену — основному компоненту субэндотелиальной ткани — является начальным этапом тромбообразования. После адгезии тромбоциты активируются, и в результате циркулирующие тромбоциты начинают аккумулироваться в

области активированных адгезированных тромбоцитов, формируя тромбоцитарные массы. В случае патологического тромбообразования в артериальных сосудах, тромбоциты адгезируются на субэндотелии после нарушения целостности атеросклеротической бляшки, а последующая аккумуляция тромбоцитов в этой области ведет к закупорке просвета сосуда. Как правило, этот процесс происходит в условиях высокой скорости кровотока, характерного для артериальных сосудов.

Циркулирующий vWF связывается с коллагеновой поверхностью поврежденной сосудистой стенки, когда тромбоциты обратимо связываются с иммобилизованным vWF через GPIIb/V/IX. В результате тромбоциты, «задержанные» vWF, могут успешно взаимодействовать с коллагеном через GPIIa/IIa и активироваться, что ведет к реакции высвобождения и выбросу субстанций с прокоагулянтной активностью, что в конечном счете ведет к тромбообразованию.

В условиях высокого повреждающего кровотока агрегация тромбоцитов возможна даже в отсутствие таких агонистов, как АДФ или адреналин. Механизм агрегации, индуцированной высоким повреждающим кровотоком (80–100 дин/см), уникален. vWF является ключевой молекулой-триггером агрегации, формируя в присутствии фибриногена комплексы с GPIIb/FV/IX и GPIIb/IIIa.

Модель механизма агрегации тромбоцитов в условиях «повреждающего» высокого кровотока, наиболее вероятно, следующая.

1. vWF не может самостоятельно образовывать стабильную связь с GPIIb, хотя взаимодействие vWF—GPIIb является необходимым условием агрегации тромбоцитов, индуцированной повреждающим высоким кровотоком.
2. vWF стабильно связывается с поверхностью тромбоцитов через GPIIb/IIIa после кратковременного взаимодействия с GPIIb или конкурентного связывания с GPIIb/IIIa и GPIIb.
3. Активация GPIIb/IIIa в условиях высокого кровотока, которая необходима для связывания vWF с тромбоцитами, отличается от таковой под действием агонистов, таких как тромбин. Так, антитела против GPIIb/IIIa, которые способны ингибировать связывание vWF с агонист-активированными тромбоцитами, не ингибируют связывание vWF с тромбоцитами в условиях повреждающего кровотока.

Важным вопросом является: каким образом повреждающий кровоток влияет на агонист-индуциро-

ванную агрегацию тромбоцитов? Для ответа на этот вопрос японские исследователи изучили влияние моноклональных антител против GPIIb/IIIa, GPIIb/IIIa и vWF на агонист-индуцированную агрегацию тромбоцитов в условиях низкого и высокого кровотока. В условиях низкого кровотока агрегация полностью блокировалась антителами против GPIIb/IIIa, но не антителами против GPIIb/IIIa или vWF. И наоборот, в условиях высокого кровотока антитела против GPIIb/IIIa или vWF ингибировали агонист-индуцированную агрегацию тромбоцитов, что свидетельствовало о важной роли взаимодействия vWF—GPIIb в условиях высокого кровотока.

Индукцированная высоким повреждающим кровотоком агрегация тромбоцитов повышается у пациентов с острым инфарктом миокарда в течение 6 ч после появления первых симптомов, что коррелирует с уровнем vWF. В свете последних данных становится понятным, почему повышенный уровень vWF в плазме является фактором риска ишемической болезни сердца. Индуцированная высоким повреждающим кровотоком агрегация тромбоцитов значительно повышается при атеротромботическом инсульте и транзиторных ишемических атаках и почти не изменяется при других типах инсультов (лакунарных, кардиоэмболических).

Исходя из приведенной выше гипотезы агрегации тромбоцитов в условиях высокого кровотока в артериях, весьма перспективным представляется применение препаратов, ингибирующих связывание vWF с GPIIb. Недавно был разработан препарат — человеческие моноклональные антитела против A1-домена vWF (AJvW-2), который эффективно ингибирует взаимодействие vWF—GPIIb. В условиях высокого кровотока AJvW-2 значительно ингибирует адгезию тромбоцитов к коллагену. Индуцированная высоким повреждающим кровотоком агрегация ингибируется дозозависимо как *in vitro*, так и *in vivo*. К. Ето и соавт. (1999) обнаружили, что AJvW-2 ингибирует повышенную агрегацию тромбоцитов в условиях высокого повреждающего кровотока у пациентов с острым коронарным синдромом.

AJvW-2 был исследован на предмет антитромботического эффекта на животной модели стенозированных коронарных артерий у собак. Сравнивались эффекты AJvW-2 и абциксимаба. Было обнаружено, что оба ингибитора замедляли окклюзию сосудов тромбами дозозависимым способом, хотя AJvW-2 проявлял более выраженный ингибиторный эффект. Чрезвычайно важно, что эффективные дозы AJvW-2

значительно не удлиняли время кровотечения, в отличие от абциксимаба [Kageyama et al., 2001].

На животной модели была показана способность AJvW-2 ингибировать отложение тромбов и формирование неинтимы при воздействии на коронарные сосуды морских свинок при помощи баллона [Kageyama et al., 2000].

Таким образом, блокада взаимодействия vWF—GPIIb представляется в настоящее время более предпочтительной, чем GPIIb/IIIa, с точки зрения современных представлений о тромбообразовании в условиях артериального высокого кровотока и данных первых экспериментальных и клинических исследований. Кроме того, меньшие геморрагические тенденции AJvW-2, наряду с выраженным антитромботическим эффектом, возможно, сделают препарат в будущем наиболее приемлемым в лечении и профилактике кардиоваскулярных заболеваний. Предстоят дальнейшие изучения препарата у людей.

### 13.10. Другие антитромбоцитарные препараты

Хотя помимо указанных выше существует ряд других препаратов с потенциальным антитромбоцитарным эффектом, ни один из них в настоящее время не попал на рынок как антитромбоцитарный препарат, а процесс развития лекарственных средств изменился в сторону более обещающих подходов.

Некоторые простаноиды (PGE1, PGE2) и аналоги простаноидов (илопрост, барапрост, циростен и др.) могут повышать уровень тромбоцитарного цАМФ и угнетать функцию тромбоцитов. Серьезными ограничениями их использования, однако, являются сопутствующая периферическая вазодилатация и короткий период полужизни в системной циркуляции.

Доноры NO также потенциально могут угнетать активацию тромбоцитов через увеличение уровня цГМФ. Они представлены разнообразной группой препаратов. Впервые эффект донора NO S-нитрозоглутатиона *in vitro* был описан у беременных с тяжелым гестозом и при острых коронарных синдромах. Терапия сопровождалась заметными гемодинамическими нарушениями. Потенциальные ингибиторы фосфодиэстеразы также разрабатывались как потенциальные ингибиторы тромбоцитов. Представитель этого класса препаратов — цилостазол — одобрен в Японии для терапии периферических заболеваний артерий. Спектр фармакологических эффектов этого препарата довольно широк — это бронходилататор и бронхопротектор *in vivo*.



Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, возможно, также влияют на функцию тромбоцитов. Тем не менее нет убедительных доказательств того, что они уменьшают активацию тромбоцитов *in vivo*, однако они могут оказывать антиатерогенный эффект путем уменьшения цитокин-индуцированной экспрессии проатерогенных и противовоспалительных белков в эндотелиоцитах.

И наконец,  $\alpha$ -токоферол при пероральном назначении может угнетать агрегацию тромбоцитов посредством протеинкиназа-С-зависимого механизма. Это может означать успешное применение витамина Е в предотвращении инфаркта миокарда среди пациентов с ИБС. Фармакологические дозы витамина Е могут влиять на тромбоциты, так же как и на эндотелиоциты, посредством других механизмов, возможно, через угнетение окисления ЛПНП и уменьшение неферментативной пероксидации арахидоновой кислоты в биоактивный изопростан.

## Литература

Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 268 с.

Albers G.W. Atrial fibrillation and stroke: three new studies, three remaining questions // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — V. 154. — P. 1443–1448.

Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // *BMJ.* — 2002. — V. 324. — P. 71–86.

Antman E.M., Giugliano R.P., Gibson C.M. et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial: the TIMI 14 Investigators // *Circulation.* — 1999. — V. 99. — P. 2720–2732.

Balasz J., Carmona F., Lopez-Soto A. et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome // *Hum. Reprod.* — 1993. — V. 8 (12). — P. 2234–2239.

Batchelor W.B., Tolleson T.R., Huang Y. et al. Randomized comparison of platelet inhibition with abciximab, tirofiban and eptifibatid during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the COMPARE trial. Comparison Of Measurements of Platelet aggregation with Aggrastat, Reopro, and Eptifibatid // *Circulation.* — 2002. — V. 106. — P. 1470–1476.

Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J., Ginsberg J.S. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 627S–644S.

Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. — UK: Cambridge University press, 2006. — 604 p.

Boersma E., Harrington R.A., Moliterno D.J. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials // *Lancet.* — 2002. — V. 359. — P. 189–198.

Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 343. — P. 1520–1528.

Bose P., Black S., Kadyrov M. et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — V. 192 (1). — P. 23–30.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) // *Lancet.* — 1996. — V. 348. — P. 1329–1339.

CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study // *Lancet.* — 1997. — V. 349. — P. 1429–1435.

CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke // *Lancet.* — 1997. — V. 349. — P. 1641–1649.

Chew D.P., Bhatt D.L., Sapp S., Topol E.J. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a metaanalysis of phase III multicenter randomized trials // *Circulation.* — 2001. — V. 103. — P. 201–206.

Clarke T.A., Waskell L.A. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin // *Drug Metab. Dispos.* — 2003. — V. 31. — P. 53–59.

CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group // *Lancet.* — 1994. — V. 343 (8898). — P. 619–629.

Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — V. 345. — P. 494–502.

Curtis B.R., Swyerr J., Divgi A. et al. Thrombocytopenia after second exposure to abciximab is caused by antibodies that recognize abciximab-coated platelets // *Blood*. — 2002. — V. 99. — P. 2054–2059.

Duley L., Henderson-Smart D., Knight M. et al. Anti-platelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review // *BMJ*. — 2001. — V. 322. — P. 329–333.

EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade // *Lancet*. — 1998. — V. 352. — P. 87–92.

ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14 // *JAMA*. — 1992. — V. 268 (10). — P. 1292–1300.

Eto K., Ishiki T., Yamamoto H. et al. AjvW-2, an anti-vWF monoclonal antibody, inhibits enhanced platelet aggregation induced by high shear stress in platelet-rich plasma from patients with acute coronary syndromes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — V. 19 (4). — P. 877–882.

Farrel B., Godwin J., Richards S. et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1991. — V. 54. — P. 1044–1054.

Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease // *Amer. J. Cardiol.* — 2001. — V. 88. — P. 230–235.

GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/ IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial // *Lancet*. — 2001. — V. 357. — P. 1915–1924.

GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial // *Lancet*. — 2001. — V. 357. — P. 1905–1914.

Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet*. — 1998. — V. 351. — P. 1755–1762.

Imperiale T.F., Petrusis A.S. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease // *JAMA*. — 1991. — V. 266 (2). — P. 260–264.

International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke // *Lancet*. — 1997. — V. 349. — P. 1569–1581.

ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // *Lancet*. — 1988. — V. 2. — P. 349–360.

Januzzi J.L. Jr., Snapinn S.M., DiBattiste P.M. et al. Benefits and safety of tirofiban among acute coronary syndrome patients with mild to moderate renal insufficiency: results from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) trial // *Circulation*. — 2002. — V. 105. — P. 2361–2366.

Kageyama S., Yamamoto H., Nakazawa H., Yoshimoto R. Anti-human vWF monoclonal antibody, AjvW-2 Fab, inhibits repetitive coronary artery thrombosis without bleeding time prolongation in dogs // *Thromb. Res.* — 2001. — V. 101 (5). — P. 395–404.

Kageyama S., Yamamoto H., Yoshimoto R. Anti-human von willebrand factor monoclonal antibody AjvW-2 prevents thrombus deposition and neointima formation after balloon injury in guinea pigs // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — V. 20 (10). — P. 2303–2308.

Kozar E., Nikfar S., Costei A. et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 187 (6). — P. 1623–1630.

Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — V. 174 (5). — P. 1584–1589.

Landolfi R., Marchioli R., Kutti J. et al. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350 (2). — P. 114–124.

Lauer M. Aspirin for primary prevention of coronary events // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 34. — P. 1468–1474.

Many A., Pauzner R., Carp H. et al. Treatment of patients with antiphospholipid antibodies during pregnancy // *Amer. J. Reprod. Immunol.* — 1992. — V. 28 (3–4). — P. 216–218.

Patrono C., Collier B., FitzGerald G.A. et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on

Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 234S–264S.

*Pattison N.S., Chamley L.W., Birdsall M. et al.* Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — V. 183 (4). — P. 1008–1012.

*Peters R.J.G., Mehta S.R., Fox K.A.A. et al.* Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study // Circulation. — 2003. — V. 108. — P. 1682–1687.

Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial // Lancet. — 2000. — V. 355. — P. 1295–1302.

*Reddan D.N., O'Shea J.C., Sarembock I.J. et al.* Treatment effects of eptifibatid in planned coronary stent implantation in patients with chronic kidney disease (ESPRIT Trial) // Amer. J. Cardiol. — 2003. — V. 91. — P. 17–21.

*Sors H., Meyer G.* Place of aspirin in prophylaxis of venous thromboembolism // Lancet. — 2000. — V. 355. — P. 1288–1289.

Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study // N. Engl. J. Med. — 1989. — V. 321. — P. 129–135.

*Steinhubl S.R., Berger P.B., Tift Mann J. III et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial // JAMA. — 2002. — V. 288. — P. 2411–2420.

*Steinhubl S.R., Talley J.D., Braden G.A. et al.* Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-assessing ultegra) multicenter study // Circulation. — 2001. — V. 103. — P. 2572–2578.

*Steinhubl S.R., Tan W.A., Foody J.M. et al.* Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting: EPISTENT Investigators; Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting // J.A.M.A. — 1999. — V. 281. — P. 806–810.

*Tcheng J.E., Ellis S.G., George B.S. et al.* Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty // Circulation. — 1994. — V. 90. — P. 1757–1764.

*Teo K.K., Yusuf S., Pfeffer M. et al.* ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review // Lancet. — 2002. — V. 360 (9339). — P. 1037–1043.

*Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al.* Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding // BMJ. — 1995. — V. 310. — P. 827–830.

### 14.1. Введение

Тромболитикам принадлежит весьма специфическое место в лечении тромбозов. С целью оптимизации тромболитического действия вместе с тромболитиками обычно назначается гепарин или антитромбоцитарные препараты. Однако такая комбинированная терапия связана с более высоким риском геморрагических осложнений, чем при монотерапии гепарином, аспирином или варфарином.

С 1959 г., когда были опубликованы результаты первых исследований, тромболитики были признаны важным компонентом терапии пациентов с инфарктом миокарда, артериальными и венозными тромбозами. Несмотря на разнообразие тромболитиков, все они в основном являются активаторами пламиногена. При этом пламиноген превращается в плазмин, который, в свою очередь, расщепляет фибриноген и фибрин с образованием продуктов деградации фибрина и фибриногена. Идеальный тромболитик должен обладать фибринолитическим свойством в отношении тромба и не обладать системным фибринолитическим эффектом.

В большинстве случаев острый инфаркт миокарда является следствием острого коронарного тромбоза в области атеросклеротической бляшки. Поэтому тромболитическая терапия является неотъемлемой частью терапии этого состояния. Острый цереброваскулярный тромбоз является другим важным показанием к тромболитическому лечению. Существуют показания к тромболитическому лечению при венозном тромбозе. В клинической практике применяется как системный фибринолиз, так и местный (через катетер).

Основной целью тромболитической терапии является быстрая реканализация тромбированного сосуда; предотвращение реокклюзии с целью обеспечения адекватного кровотока в жизненно важных органах. Как уже указывалось, все тромболитические препараты активируют пламиноген с образованием пламина, который расщепляет фибриновый сгусток, фибриноген и другие протеины плазмы, включая факторы V, VIII, IX, XI и XII, компоненты комплемента, гормон роста, адренкортикотропный гормон и инсулин. В свою очередь, плазмин инактивируется рядом ингибиторов пламина, включая «быстрый»  $\alpha_2$ -AP и «медленный»  $\alpha_2$ -макроглобулин. Наиболее часто применяемыми в мире тромболитиками являются урокиназа (UK), стрептокиназа (SK), альтеплаза (рекомбинантный активатор пламиногена тканевого типа, rt-PA). К более современным тромболитикам относятся ретеплаза (r-PA), тенектеплаза (TNKt-PA), саруплаза (scu-PA), ланотеплаза (n-PA), стафилокиназа (STAR), проурокиназа (одноцепочечный активатор пламиногена урокиназного типа, u-PA).

Стрептокиназа, APSAC и scu-PA индуцируют системную генерацию пламина; при этом  $\alpha_2$ -AP ингибирует циркулирующий плазмин, однако в условиях тромболитической терапии концентраций  $\alpha_2$ -APd в плазме крови недостаточно для достаточной ингибции пламина, поскольку концентрация циркулирующего в плазме  $\alpha_2$ -AP составляет почти половину концентрации пламина. В результате плазмин, который обладает широким спектром субстратспецифичности, расщепляет множество протеинов плазмы, таких как

факторы свертывания V, VIII, XII, vWF. Таким образом, эти препараты являются фибрин-неспецифичными. В противоположность этим препаратам, физиологические активаторы плазминогена, t-PA и scu-PA, более фибриноспецифичны, поскольку активируют плазминоген преимущественно на поверхности фибрина и не обладают системным фибринолитическим эффектом. Плазмин, ассоциированный с фибриновой поверхностью, защищен от быстрого ингибирования  $\alpha_2$ -антиплазмином, поскольку его лизин-связывающие участки (сайты) недоступны для  $\alpha_2$ -AP, а потому возможно эффективное расщепление фибрина в составе тромба.

В зависимости от фибриноспецифичности, длительности эффектов и пути получения, тромболитики в настоящее время подразделяются на 3 поколения.

1. Первое поколение:
  - стрептокиназа;
  - урокиназа.
2. Второе поколение:
  - рекомбинантный активатор плазминогена тканевого типа (rt-PA, альтеплаза, дутеплаза);
  - антистреплаза (APSAC);
  - одноцепочечный активатор плазминогена урокиназного типа (scu-PA, проурокиназа).
3. Третье поколение:
  - ретеплаза (r-PA);
  - TNK-t-PA;
  - ланотеплаза (п-PA);
  - тенектеплаза;
  - стафилокиназа;
  - рекомбинантный гликозилированный активатор плазминогена.

Тромболитики, находящиеся в стадии изучения:

- ◆ антительные активаторы плазминогена;
- ◆ тромболитики на основе полиэтиленгликана;
- ◆ мутантные и варианты активаторы плазминогена;
- ◆ рекомбинантный химерический активатор плазминогена (фибралаза).

Важной составляющей эффективности тромболитической терапии являются характеристики самого тромба, в частности:

- а) размер тромба;
- б) поверхность тромба, контактирующая с кровью в кровотоке;
- в) наличие перекрестно-связанного фибрина в тромбе;
- г) «возраст» тромба и наличие в его составе коллагена и фибробластов;

д) локализация тромба;

е) уровень локального кровотока в тромбированном сосуде.

Области с низким кровотоком более резистентны к тромболитизису, так же как и тромбы в боковых ветвях артерии. Тромбы, по меньшей мере 50% поверхности которых контактирует с кровотоком, лучше отвечают на тромболитическую терапию, чем тромбы с меньшей поверхностью, контактирующей с кровотоком.

Поскольку только один конец тромба контактирует с кровотоком, то именно с этого конца начинается лизис тромба под действием плазмينا. В процессе лизиса и улучшения кровотока все большая поверхность уменьшающегося тромба взаимодействует с кровотоком и, соответственно, тромболитическим препаратом, что, в свою очередь, способствует дальнейшему тромболитизису.

У пациентов с острым ИМ редукцию зоны инфаркта, сохранение функции желудочков и снижение смертности демонстрируют такие тромболитики, как стрептокиназа, rt-PA и APSAC. Исследование GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries) окончательно подтвердило корреляцию между ранним восстановлением проходимости коронарных сосудов и снижением смертности [Werf et al., 1995].

Тем не менее применяемые в настоящее время тромболитики все еще далеки от совершенства: практически все они имеют короткое время полувыведения и лимитированную эффективность и фибриноспецифичность. Кроме того, риск реокклюзии и геморрагических осложнений продолжает оставаться основным неблагоприятным эффектом тромболитической терапии.

## 14.2. Структура, функция и фармакология тромболитиков

**Стрептокиназа** является бактериальным ферментом, который впервые был открыт в 1933 г. и изолирован из бульона Lancefield — жидкой питательной среды для  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы С.

*In vivo* фибринолитическая активность этого фермента у человека была описана в 1959 г. Одноцепочечный протеин содержит 414 аминокислотных остатка и имеет  $M_r = 47,0\text{--}50,2$  кДа. Молекула белка содержит три структурно автономных домена и четыре менее структурированных карбокситерминальных «хвоста». Активные участки связаны с помощью «гиб-

ких» протеиновых цепей и могут находиться частично в «неактивной» конформации. Участок Ser60–Asn90 отвечает за активацию пламиногена, а последовательность Val58–Arg219 наряду с Tyr252–Ala316 необходима для превращения пламиногена в плазмин внутри комплекса пламиноген—стрептокиназа.

Эквимольные количества стрептокиназы (СК) и пламиногена формируют комплексы, которые индуцируют конформационные изменения в области активного участка пламиногена. Активный участок комплекса СК—пламиноген катализирует превращение пламиногена в плазмин и комплекса СК—пламиноген в комплекс СК—плазмин посредством расщепления (кливажа) внутримолекулярной пептидной связи. Прогрессивная деградация в более мелкие фрагменты заканчивается потерей активности. Активность СК повышается в присутствии фибриногена, фибрина и продуктов деградации фибрина — фрагментов D и E.

Фибриноген повышает интенсивность образования активных участков комплексов СК—пламиноген и тем самым стимулирует активность пламиногена.

Стрептокиназа активирует как циркулирующий в кровотоке, так и фибрин-связанный пламиноген. Связывание фибрина с комплексом СК—пламиноген осуществляется посредством пяти kringle-доменов в составе пламина и происходит в области депозиции фибрина. Комплекс СК—плазмин, равно как и комплекс СК—пламиноген, не ингибируется  $\alpha_2$ -AP, что обеспечивает активацию пламиногена, связанного со сгустком. В процессе деградации фибрина локально связанные СК—плазмин и СК—пламиноген стимулируются, усиливая процесс лизиса сгустка. Деградация этих комплексов снижает пламиноген-активаторную активность. Циркулирующие СК-комплексы превращают пламиноген в плазмин, что ведет к системной плазминеми, деградации фибриногена и протромбиназа-опосредованной активации тромбина.

В дополнение к прямым эффектам на фибринолиз, СК косвенно индуцируют нарушение агрегационной активности тромбоцитов. Вновь образующиеся продукты деградации фибрина конкурируют с уже сниженными концентрациями фибриногена за рецепторы тромбоцитов GPIIb/IIIa.

Хотя изначальное время полувыведения СК составляет около 10–20 мин, пролонгированный эффект объясняется снижением печеночного клиренса, персистенцией продуктов деградации фибрина (фибриногена), снижением уровня фибриногена и других прокоагулянтных факторов: пролонгированная пла-

миноген-активаторная активность СК способствует увеличению терминального времени полувыведения СК до 83 мин и биологического времени полувыведения до 3 ч.

Лабораторные исследования свидетельствуют, что и терапия СК, и терапия урокиназой вызывают снижение  $\alpha_2$ -AP, факторов свертывания V, VIII:C, IX, XI, XII, удлинение АЧТВ, ПВ, повышение уровней пламина, продуктов деградации фибрина/фибриногена и B- $\beta$ 15–42 пептидов.

В клинической практике крайне важно помнить, что поскольку СК является бактериальным продуктом, он является антигеном и может индуцировать аллергические реакции, сопровождающиеся гипотензией, лихорадкой и кожной сыпью в среднем у 13% пациентов. Назначение антигистаминов и глюкокортикоидов эффективно для устранения этих побочных эффектов, поэтому они обычно назначаются профилактически. Анти-СК антитела (IgG), образующиеся примерно через 4 дня после назначения СК, могут персистировать в крови до 10 лет. Результатом этого является сниженная активность СК и возникновение аллергических реакций при повторном назначении.

Тем не менее следует учитывать, что возможно развитие анафилактической реакции с бронхоспазмом и прочими проявлениями, свойственными анафилаксии. Поскольку часть населения, сенсibilизированная к стрептококковым белкам, является достаточно значительной (стрептококковые инфекции в анамнезе), то возможны тяжелые аллергические реакции (анафилаксия). Эти нарушения могут наблюдаться как в начале, так и на более поздних этапах терапии стрептокиназой и не всегда могут быть купированы введением кортикостероидов или антигистаминов.

Тем не менее, согласно данным исследований ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival trial), только у 4% пациентов, получавших стрептокиназу, отмечались аллергические реакции, при этом у 0,5% — анафилактический шок (1988).

**Урокиназа.** В противоположность t-PA, который является дериватом тканей и сосудистых клеток, урокиназа — дериват почечных клеток и мочи (u-PA). Урокиназа является сериновой протеиназой, состоящей из двух полипептидных цепей с  $M_r = 20$  и  $34$  кДа, связанной дисульфидной связью. Процесс синтеза урокиназы включает выделение однопочечного предшественника из мочи, плазмы и культуры клеток. Однопочечный активатор пламиногена (scu-PA) из 411 аминокислот с  $M_r = 54$  кДа превращается в высокомолекулярную двухцепочечную u-PA (tcu-PA)

путем ограниченного гидролиза пептидной связи Lys158–Phe159 плазмином и калликреином. Пептид содержит как на аминоконцевой, так и на карбокси-концевой части каталитически активные центры — Asp255, His204 и Ser356. Молекулярные цепи связаны дисульфидной связью в области Cys279, кроме того, scu-PA включает дополнительно 12 дисульфидных связей, которые «разбросаны» в разных местах белка. Гидролиз связи Glu143–Leu144 способствует кливажу 143 аминоконцевых аминокислот и образованию низкомолекулярного scu-PA. Этот продукт имеет почти в 5 раз меньшую активность, чем scu-PA, в составе фибринового сгустка и меньше чувствителен к активации плазмином. Дополнительный кливаж высокомолекулярного tscu-PA в области Lys135–Lys136 ведет к образованию пептида с  $M_r = 33$  кДа, который и представляет собой коммерческую урокиназу, применяемую в качестве терапевтического агента. Молекула урокиназы включает функционально важные домены: домен, подобный эпидермальному фактору роста, центральный kringle-домен и карбокси-концевой каталитический домен — сериновую протеиназу.

Изучение активации плазминогена под действием различных форм u-PA позволило определить кинетические параметры энзиматических реакций. При смешивании scu-PA и плазминогена образуются плазмины и высокомолекулярный tscu-PA. Апротинин и другие ингибиторы плазмينا блокируют образование высокомолекулярного tscu-PA. Исследования энзиматических свойств scu-PA свидетельствуют, что основной его функцией является проэнзимная. Когда scu-PA экспонируется на тромбе наряду с плазмином лизис сгустка дополнительно обеспечивается и образующимся высокомолекулярным tscu-PA. Однако такая активация плазминогена требует обязательного наличия фибрина, несмотря на отсутствие прямого связывания фибрин—scu-PA, так как ограниченное расщепление фибрина плазмином способствует экспозиции карбокси-концевого связующего сайта фибрина. Glu-плазминоген связывается с экспонированными карбокси-концевыми связующими сайтами фибрина, индуцируя при этом конформационные изменения, которые обеспечивают более оптимальный субстрат для scu-PA. Процесс активации плазминогена в плазмин амплифицируется образованием tscu-PA и дополнительных карбокси-концевых лицинового остатков. Локализация scu-PA на клеточной поверхности, возможно, играет важную роль в механизме действия. Клетки различных тканей, включая эндотелиальные, предоставляют рецепторы для активатора

плазминогена урокиназного типа (u-PA). Наличие рецепторно-связанного scu-PA и связанного с клетками плазминогена необходимо для увеличения интенсивности плазминообразования. Поверхность эндотелиальных клеток является своеобразной матрицей для образования комплексов scu-PA—tscu-PA и плазминоген—плазмин. Ингибиторы сериновых протеиназ, PAI-1, PAI-2 и протеиназа нексин I (PN) модулируют как циркулирующую, так и рецепторно-связанную урокиназу. Связанные на поверхности клеток комплексы интернализируются и расщепляются  $\alpha_2$ -макроглобулин/липопротеин низкой плотности протеином, ассоциированным с рецептором ( $\alpha_2$ -MP/ЛПНП). Фибрин, фибриноген и продукты деградации фибрина (ПДФ), равно как и длинные цепи жирных кислот и аналоги лизина, такие как  $\epsilon$ -аминокислота, усиливают активацию плазминогена высокомолекулярным tscu-PA от двух до 10 раз. Гепарин стимулирует энзиматическую активность tscu-PA, однако в большей мере — scu-PA. Ингибиторный эффект PAI-1 в отношении tscu-PA также усиливается гепарином и гепарансульфатом. Первично урокиназа метаболизируется в печени.

Клиническое применение u-PA подразумевает в основном использование высокомолекулярного tscu-PA, низкомолекулярного tscu-PA и рекомбинантного негликозилированного scu-PA — саруплазы. Урокиназа, вследствие проблем промышленного получения, во многих странах не применяется.

Саруплаза (scu-PA) демонстрирует незначительную внутреннюю энзиматическую активность: обладает высокой специфичностью к фибрину, поскольку аминокислотная последовательность обладает значительным сходством с таковой t-PA. Время полужизни короткое, так как scu-PA, циркулирующий в кровотоке, связывается со специфическим ингибитором. Фибринолитическая же активность проявляется, когда scu-PA-ингибиторный комплекс диссоциируется в присутствии фибрина.

**Активатор плазминогена тканевого типа.** Впервые t-PA был выделен из тканей матки, а позже был обнаружен и в других тканях, включая эндотелий. Рекомбинантный t-PA (rt-PA) впервые был продуцирован из экстракта клеток меланомы и затем — из *Escherichia coli*. t-PA является одноцепочечной сериновой протеиназой, состоящей из 527 аминокислот с  $M_r = 68$  кДа. Свободный цистеиновый остаток присутствует в позиции 83, кроме того, в молекуле имеется 17 дисульфидных связей. Гидролиз Arg275–Phe276 связи, катализируемый плазмином, калликреином, фактором Ха и другими сериновыми протеиназами,



способствует образованию двухцепочечного t-PA, состоящего из тяжелой аминокислотной цепи (1–275) и легкой цепи (275–527). Kringle-участки входят в состав тяжелой цепи, а участки с серин-протеиназной активностью — в состав легкой цепи. Пять доменов гомологичны по своей структуре другим функциональным протеинам, включая фибронектин (так называемый «finger»-домен), эпидермальный фактор роста (остатки 50–87), kringle-участки (K1 и K2 kringle-участки — остатки 87–176 и 176–262 соответственно), сериновая протеиназа трипсин (остатки 276–527) и каталитический центр серин-протеиназного домена (His322, Asp371, Ser478). Недавние исследования показали, что участок Lys296–Arg304 играет важную роль в специфичности по отношению к фибрину и связыванию с PAI-1. Кроме того, важное значение имеет образование «мостиков» между Lys429 и Asp477, которые обеспечивают высокую каталитическую активность одноцепочечной t-PA без демаскирования Ile276 аминоконца. Одноцепочечный и двухцепочечный t-PA обладают различной активностью, однако в присутствии фибрина эта разница минимальна. t-PA проявляет высокую специфичность и аффинитет по отношению к интактному фибрину.

При связывании с фибрином каталитический эффект активации плазминогена фибрином значительно усиливается. Несмотря на наличие гомологии между протеиназным доменом t-PA и трипсином, t-PA специфически распознает одну или более структурных единиц нативного плазминогена. В процессе взаимодействия образуется тернарный комплекс, включающий фибрин, t-PA и плазминоген. Согласно гипотезе Bauer и соавт., t-PA-опосредованный фибринолиз является трехэтапным процессом. При появлении в реакционной системе t-PA формируются протофибриллы, которые имеют длину почти в 10 раз больше, чем фибриноген. Длительность этой фазы увеличивается с повышением концентрации t-PA. Вторая фаза — фаза элонгации (удлинения) и боковой агрегации нитей фибрина. Эта фаза хорошо выражена при низкой концентрации t-PA и сопровождается образованием фрагмента X.

Третья фаза включает дезорганизацию волокон фибрина с образованием фрагментов Y и D. Плазмин при этом продолжает дезинтеграцию внутри волокон с образованием длинных филаментов. Интенсивность образования плазмина эквивалентна концентрации t-PA.

Исследование других клинически важных эффектов t-PA показывает, что возможна липид-индуцированная модификация активации плазминогена

и PAI-1-обусловленная модуляция амидолитической активности t-PA. Ассоциированный с клеточной поверхностью (тромбоцитов, эндотелиальных клеток, моноцитов) t-PA более эффективен, чем свободный t-PA.

PAI-1 распознает два следующих сайта фибрина и, при аккумуляции в тромбе, ингибирует t-PA-опосредованное образование плазмينا. Кроме того, PAI-1 также может прямо связываться с t-PA, ингибируя F- и K2-домены и препятствуя связыванию t-PA с фибрином.

Начальное время полужизни одноцепочечной формы t-PA составляет 3,6–4,6 мин, конечное — от 39 до 53 мин. Двухцепочечная форма t-PA имеет инициальное время полужизни 4,1–6,3 мин, конечное — 41–50 мин. Следует отметить, что при внутривенном болюсном введении одноцепочечного t-PA достигается концентрация в плазме на 45% более высокая, чем при медленной инфузии, без изменения при этом времени полужизни. В надежде на увеличение конечного времени полужизни, без снижения при этом эффективности, было предложено множество методов инфузии, кроме того, были получены и новые формы t-PA.

Печеночный клиренс одноцепочечного t-PA составляет 520–1000 мл/мин, а двухцепочечного — 450–640 мл/мин. Клиренс может быть продолжительнее в присутствии PAI-1, так как образующие комплексы t-PA—PAI-1 медленнее метаболизируются печенью, чем активный t-PA. Рекомбинантный t-PA (альтеплаза) не является антигенным, что весьма важно: реакции, характерные для SK и UK, практически отсутствуют. Анафилактические реакции, наблюдавшиеся при введении альтеплазы, были вызваны наличием IgE-антител к альтеплазе.

По сравнению со стрептокиназой t-PA гораздо быстрее вызывает лизис сгустка и ассоциируется с более высокой степенью реокклюзии в связи с недостаточным подавлением фибриногена и более коротким временем полужизни. В то же время более высокий фибринолитический потенциал t-PA чаще является причиной геморрагических осложнений (в том числе инсультов), чем стрептокиназа. Однако важной отличительной особенностью t-PA является способность лизировать относительно «старые» тромбы и перекрестно связанный фибрин вследствие характерной для t-PA фибриноспецифичности. t-PA обеспечивает и более быструю реперфузию, в особенности если вводится в первые 4 ч после образования тромба.

**Варианты t-PA.** В настоящее время синтезированы разновидности одноцепочечной альтеплазы (rt-PA)

и другие варианты t-PA, которые имеют большее время полувыведения и/или эффективность, меньший эффект системного фибринолиза. К ним относятся двухцепочечная t-PA дутеплаза, «укороченная» мутантная p-PA и TNKt-PA — тенектеплаза с заменой нескольких аминокислот. Все эти варианты t-PA проявляют свойство t-PA превращать плазминоген в плазмин.

*Ретеплаза* является одноцепочечным мутантным t-PA, у которого отсутствуют 3 домена: finger-домен, домен эпидермального фактора роста и kringle-1-домен, при двух сохраненных доменах — kringle-2- и серин-протеиназном доменах. Время полужизни такой формы t-PA в 2 раза превышает таковое у нативного t-PA. Системный эффект в отношении фибриногена также менее выражен, чем у SK, но больше, чем у t-PA. В отличие от t-PA и других мутантных форм t-PA, r-PA выводится через почки.

*Тенектеплаза* отличается от t-PA только несколькими аминокислотами: треонин в позиции 103 заменен на аспарагин, аспарагин 117 — на глутамин в kringle-1-доме и тетра-аланиновая замена в позициях 296–299 в протеиназном домене. По сравнению с t-PA, TNKt-PA демонстрирует большую фибриноспецифичность, большее время полужизни и относительную резистентность к PAI-1. По данным большого исследования TIMI10A, время полужизни в плазме составляет 11–20 мин по сравнению с 3,5 мин для t-PA. Системный фибринолиз также меньше выражен, о чем свидетельствуют данные измерения концентрации фибриногена и плазминогена (5–15% для TNKt-PA по сравнению с 40–50% для t-PA). Кроме того, для TNKt-PA характерно в 4–5 раз меньшее потребление  $\alpha_2$ -AP и соответственно меньшее образование комплексов плазмин— $\alpha_2$ -AP по сравнению с t-PA. Более высокая фибриноспецифичность TNKt-PA по сравнению с альтеплазой обеспечивает и большую эффективность при введении единичного болюса.

*Ланотеплаза* является «укороченной» мутантной формой p-PA с заменой глицина на аспарагин в позиции 117 и отсутствием гликозилиционного сайта в первом kringle-доме. В молекуле ланотеплазы отсутствуют «finger»-домен и домен эпидермального фактора роста. Результатом этого является удлинение времени полужизни (от 30 до 45 мин) после болюсного введения. Вследствие отсутствия finger-домена отмечается меньшая аффинность к фибрину по сравнению с t-PA. Эффективность ланотеплазы сравнима, а по данным некоторых исследований даже превышает таковую для t-PA.

*Стафилокиназа* выделена из *Staphylococcus spp.* Она представляет собой протеин, состоящий из двух доменов почти одинаковых размеров. Стафилокиназа формирует стехиометрические комплексы 1:1 с плазминогеном с образованием плазмина, после чего активирует новые молекулы плазминогена вплоть до образования плазмина. В отсутствие аминокислотного остатка Met26 фибринолитической активностью стафилокиназа не обладает. В экспериментальных системах стафилокиназа высокоэффективна в отношении лизиса сгустка, значительно не снижая при этом уровни фибриногена, плазминогена и  $\alpha_2$ -AP. Для сравнения SK обладает намного меньшей способностью лизировать сгусток наряду со значительным снижением уровня фибриногена, плазминогена и  $\alpha_2$ -AP; t-PA эффективно лизирует сгусток в низких дозах, однако в высоких дозах значительно снижает уровень плазминогена, что ведет к снижению локального фибринолиза. Рекомбинантная стафилокиназа (STAR) сравнивалась с rt-PA у пациентов с острым инфарктом миокарда [Vanderschueren et al., 1997]. При внутривенном введении в дозах 10 или 20 мг в течение 30 мин и более для STAR и в дозах в зависимости от массы тела для rt-PA нормальный антеградный кровоток через 90 мин достигается у 62% пациентов, получавших STAR, и 58% — rt-PA. Уровень фибриногена значительно снижался у пациентов, получавших rt-PA, но не STAR. Несмотря на известную «антигенность» стафилокиназы, в исследовании не было ни одного случая аллергических реакций. В то же время не было ни одного случая STAR-индуцированных кровотечений. STAR применяется также локально интраартериально при острой периферической артериальной окклюзии. В настоящее время с целью снижения иммуногенного потенциала синтезированы мутантные формы стафилокиназы: фибриноспецифичность и тромболитический потенциал сохраняются при меньшей «антигенности».

**Химерические препараты.** С целью повышения терапевтической эффективности были синтезированы различные химерические агенты. В идеале эти препараты должны были сочетать в себе более высокий тромболитический потенциал наряду с высокой фибриноспецифичностью и низким системным фибринолизом. Химерические агенты включают продукты u-PA, агенты, синтезированные в результате сплайсинга фрагментов u-PA и t-PA (t-PA/u-PA), протеины t-PA, комбинированные с аминоконцевыми участками t-PA и серин-протеиназными участками scu-PA, а также различные другие протеины, содержа-

щие компоненты доменов t-PA и u-PA. Тем не менее в настоящее время эти агенты еще не используются в клинической практике, поскольку проходят клинические испытания. Пока не представляется возможным экстраполировать молекулярные свойства на клинические эффекты. В то же время результаты экспериментальных исследований демонстрируют отсутствие корреляции между специфической тромболитической активностью (процент лизиса сгустка на единицу концентрации циркулирующего активатора плазминогена) и тромболитическим потенциалом (процент лизиса на единицу дозы на килограмм массы тела).

### 14.3. Клинические аспекты применения тромболитиков

Прежде чем приступить к изложению основных принципов тромболитической терапии, хотелось бы сразу же подчеркнуть, что тромболитическая терапия имеет ряд четких противопоказаний, а также осложнений — не только геморрагических, но и потенциально протромботических. Хотя, казалось бы, совершенно ясно, что тромболитические агенты призваны обеспечить лизис тромба через активацию системы плазминоген—плазмин, они же могут стать и причиной прокоагулянтных эффектов и, в частности, стать причиной реокклюзии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Анализ молекулярных маркеров тромбофилии у пациентов с острым ИМ демонстрирует у них наличие тромбофилии (повышение уровней ТАТ, D-димера, PAI-1, фибриногена, фактора XII). При сравнении пациентов с острым инфарктом миокарда, получавших SK, rt-PA и не получавших тромболитиков, наибольший прокоагулянтный эффект демонстрировала SK, о чем свидетельствовали повышенные уровни маркера тромбинемии (ТАТ), высокий уровень D-димера, более длительное время калликреиновой активности.

В дополнение к активности контактной фазы, внутреннего пути свертывания и внутреннего пути фибринолитической системы, активация тромбоцитов также играет значительную роль в патогенезе коронарного артериального тромбоза. Коронарные тромбы богаты тромбоцитами: после терапевтического же тромболизиса отмечается усиление активации тромбоцитов и их агрегации. Поэтому антитромбоцитарная терапия с использованием аспирина или блокаторов GPIIb/IIIa-рецепторов может играть определенную роль в качестве дополнительной к тромболитикам терапии.

Исследования агрегации тромбоцитов и экспрессии их рецепторов у пациентов с острым инфарктом миокарда после терапии ретеплазой и альтеплазой демонстрируют значительную разницу между этими препаратами. Через 24 ч после начала введения агрегация тромбоцитов значительно больше повышается после ретеплазы, чем после альтеплазы. Аналогично усиливалась и экспрессия тромбоцитарных рецепторов (GPIIb/IIIa, тромбоцитарно/эндотелиальные молекулы адгезии-1). И ретеплаза, и альтеплаза демонстрировали снижение экспрессии тромбоцитарных рецепторов в течение первых 3–6 ч с дальнейшим прогрессивным повышением в течение 12–24 ч. Сравнение агрегации тромбоцитов с уровнем тромбинемии (ТАТ) и эндогенным фибринолизом (PAI-1) свидетельствует, что агрегация тромбоцитов в первую очередь является причиной высокого риска ранней и поздней реокклюзии [Moser et al., 1999]. Таким образом, не вызывает сомнений необходимость дополнительной антитромбоцитарной терапии для оптимизации тромболизиса и профилактики реокклюзий. Несмотря на то что разные тромболитические агенты проявляют неодинаковую способность к активации тромбоцитов, тем не менее все они повышают агрегационную активность тромбоцитов.

Стремление создать идеальный тромболитический препарат объясняет большое количество синтезированных в настоящее время тромболитических агентов. «Идеальный» тромболитик подразумевает следующие свойства (табл. 14.1):

- а) быстрый и эффективный тромболизис без ре-тромбозов;
- б) отсутствие активации или подавления факторов свертывания крови, тромбоцитов или активации внутренней фибринолитической системы;
- в) отсутствие системной токсичности;
- г) специфичность в отношении патологически тромбированных сосудов, но не физиологически необходимых тромбов. Весьма важным фактором является и низкая стоимость такого препарата.

Несмотря на большое разнообразие имеющихся на сегодняшний день тромболитических агентов (табл. 14.2), идеальный препарат еще не синтезирован. Только адьювантная терапия на сегодняшний день позволяет оптимизировать и хотя бы немного приблизить тромболитическую терапию к «идеальной».

В табл. 14.3 приведены основные препараты адьювантной терапии.

Таблица 14.1

## «Идеальный» тромболитик

Характеристики	Клинические преимущества
Быстрый тромболитиз	Восстановление артериального и венозного кровотока
Фибриноспецифичность	Лизис тромба исключительно локальный без системного фибринолиза
Достаточная продолжительность действия	Поддержание эффекта, отсутствие ранней реокклюзии
Тромбоспецифичность	Отсутствие эффектов в отношении фибриногена, других коагуляционных протеинов, без повреждения первичного (физиологического) гемостаза
Низкий риск геморрагий	Снижение риска церебральных и других геморрагий. Возможность применения инвазивных методов лечения
Отсутствие системных побочных эффектов	Не антиген, отсутствует системный фибринолитический ответ
Низкая стоимость	Возможность широкого применения в практике

**Стрептокиназа**, как уже указывалось, обладает уникальным свойством активировать плазминоген непрямым образом — через образование эквимольных комплексов с плазминогеном, что, в свою очередь, способствует превращению плазминогена в плазмин.

В терапевтических дозах стрептокиназа проявляет крайне низкую фибриноспецифичность. В результате имеет место не только лизис фибрина в составе тромба, но и системная плазминемия, деградация фибриногена и других протеинов плазмы. Потребление плазминогена в крови может лимитировать фибринолиз, который требует все нового поступления плазминогена в участок тромбоза. Результатом системной плазминемии может быть и протеолиз белков тромбоцитарных мембран и, соответственно, активация тромбоцитов. Стрептокиназа достаточно быстро выводится из плазмы (в среднем около 20 мин), что требует продолжительной внутривенной инфузии для обеспечения достаточного тромболитического эффекта. В то же время необходимо отметить, что в случаях наличия в плазме антистрептококковых антител клиренс стрептокиназы увеличивается, что может быть причиной резистентности к стрептокиназе.

Несмотря на то что в настоящее время синтезировано большое количество тромболитиков, в том числе более совершенных, чем стрептокиназа, следует заметить, что вследствие большого практического опыта применения терапия стрептокиназой лучше стандартизирована. Кроме того, в нашей стране по-прежнему в качестве тромболитического препарата в основном используется стрептокиназа.

Наиболее широкое распространение тромболитическая терапия получила при лечении острого ИМ. Еще в 1912 г. Herrick в журнале «J.A.M.A.» опубликовал статью, где указывал, что почти у 90% пациентов с острым инфарктом миокарда развивается острый

коронарный тромбоз. Последующие многочисленные исследования в дальнейшем подтвердили клиническую эффективность тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда и восстановлении проходимости коронарных артерий. В нашей стране тромболитики в лечении больных острым инфарктом миокарда были впервые изучены и внедрены Е.П. Чазовым. Было доказано значительное снижение смертности от острого инфаркта миокарда при раннем включении в терапию тромболитиков: раннее восстановление проходимости коронарных сосудов предотвращало дальнейшее ишемическое поражение миокарда, что позволяло сохранить функцию миокарда и электрическую стабильность.

Хотя первые публикации о применении SK в лечении острого инфаркта миокарда появились в середине 50-х годов XX в., большие исследования, посвященные стандартизации доз стрептокиназы и ее эффективности при остром инфаркте миокарда, не проводились до 1980 г. Ангиографические исследования свидетельствуют, что реканализация к 60-й минуте инфузии стрептокиназы составляет 55% и 48% к 90-й минуте [Hogg et al., 1990]. В то же время, по обобщенным данным метаанализов, через 2–3 ч терапии эффективность лизиса тромба и реканализации составляет 72% и 75–85% к 21–24-му дню. Это значительно выше, чем в контрольных группах, и приближается к данным по антистрептоплазе, но меньше, чем в группе альтеплазы.

Смертность у пациентов, получавших SK, изучалась в исследованиях Gruppo Italiano per lo Studio Streptokinase nell'Infarto Miocardico (GISSI-1), Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial study (ISAM) и в International Study of Infarct Survival (ISIS)-2 [Mauri et al., 1994; Schroder et al., 1987]. Хотя только 14% пациентов получали аспирин и 62% — гепарин (в качестве адъювантной терапии), госпитальная

Таблица 14.2

## Свойства различных тромболитических препаратов

Препарат	Происхождение	Фибриноспецифичность	Лизис сгустка (при вступившем ИМ)	Время полувыведения	Антигенные свойства	Внутричерепные кровотечения	Стоимость
Стрептокиназа (стрептаза)	Бактериальное	–	44–85%	23 мин	+	0,5%	Низкая
Альтеплаза (активаза)	Рекомбинантное	Умеренная	60–88%	4 мин	–	0,9%	Высокая
Ретеплаза (ретаваза)	Рекомбинантное	Умеренная	63–85%	15 мин	–	0,8%	Высокая
Тенектеплаза (металайза)	Рекомбинантное	Высокая	54–88%	30–120 мин	–	0,9%	Высокая
Антистреплаза (APSAC, эминаза)	СК-бактериальное, дериват плазминогена плазмы	Больше, чем у СК, но меньше, чем у rt-PA; умеренная	60–72%	2 ч	+	0,6%	Низкая

Таблица 14.3

## Адьювантные к тромболитической терапии препараты

Препарат	Механизм действия
<i>Антитромбиновые препараты</i>	
Гепарин	АТ III-опосредованное ингибирование FII и FXa
Низкомолекулярный гепарин	Анти-Ха-эффект
Гирудин/гирулог	Прямая ингибиция тромбина
Аргатробан	Прямая ингибиция тромбина
PPACK	Прямая ингибиция тромбина
<i>Антитромбоцитарные препараты</i>	
Аспирин	Ингибитор циклооксигеназы
Дипиридамол (Курантил)	Ингибитор фосфодиэстеразы
Тиклопидин	Блокатор тромбоцитарного рецептора GPIIb/IIIa
Клопидогрел	Ингибиция АДФ-опосредованной активации тромбоцитарных рецепторов GPIIb/IIIa
Абциксимаб (Рео-Про)	Антагонист тромбоцитарных GPIIb/IIIa
Тирофибан	Антагонист тромбоцитарных GPIIb/IIIa
Эптифибагид	Антагонист тромбоцитарных GPIIb/IIIa

летальность была снижена на 18% по сравнению со стандартной терапией. Наибольшее снижение смертности отмечалось у пациентов, леченных в пределах 1 ч от острого инфаркта миокарда (47%). Чем позже была начата терапия, тем хуже были результаты: у пациентов с началом тромболитической терапии через 3 ч снижение смертности составило 23%, а через 6 ч — 17%.

При остром инфаркте миокарда режим введения стрептокиназы отличается от такового при венозном тромбоэмболизме, поскольку используются более высокие дозы с целью достижения максимального эффекта в короткий период времени. Стрептокиназа обычно назначается в дозе 1,5 млн ЕД не менее 1 ч или 20 тыс. ЕД интракоронарно, затем по 2 тыс. ЕД/мин. Для лечения венозного тромбоэмболизма стрептокиназа обычно назначается болюсно в дозе 250 тыс. ЕД с последующей постоянной инфузией 100 тыс. ЕД/ч в течение 3 дней (табл. 14.4).

Целью начального болюса является связывание и нейтрализация циркулирующих антистрептококковых антител, которые достаточно часты вследствие широкой распространенности стрептококковой инфекции в общей популяции. Однако при высоком ти-

тре антистрептококковых антител тем не менее может формироваться резистентность к тромболитической терапии стрептокиназой. Поэтому весьма важен контроль эффективности терапии стрептокиназой изменением протеолитического эффекта через 1–2 ч после начала инфузии (концентрация фибриногена плазмы или тромбиновое время свертывания). Если значения этих параметров не отражают наличие фибринолитического эффекта, может быть необходима вторая болюсная инфузия для «продолжения» нейтрализации антистрептококковыми антителами.

В свою очередь, следует заметить, что поскольку сама стрептокиназа обладает антигенными свойствами, то может стать причиной возникновения антистрептококковых антител и таких побочных реакций, как лихорадка и гипотензия.

**Урокиназа.** Поскольку урокиназа является естественным активатором плазминогена, синтезируемым почечными клетками, и присутствует в моче, из-за потенциальной опасности вирусной контаминации ее коммерческое производство приостановлено и клиническое применение ограничено.

Урокиназа выводится в основном через печень, время ее полувыведения составляет около 15 мин.

Таблица 14.4

Режимы тромболитической терапии

Препарат	Клиническая ситуация	Дозы
Стрептокиназа	ОИМ	1500 тыс. ЕД в/в в течение 1 ч или 20 тыс. ЕД интракоронарно, затем 2 тыс. ЕД/мин в течение 60 мин
	ТЭЛА	250 тыс. ЕД в/в в течение 0,5 ч, затем 100 тыс. ЕД/ч в течение 24 ч (72 ч если одновременно присутствует ТГВ)
	ТГВ	250 тыс. ЕД в/в в течение 0,5 ч, затем 100 тыс. ЕД/ч в течение 72 ч
	ПАО	250 тыс. ЕД в/в в течение 0,5 ч, затем 100 тыс. ЕД/ч в течение 24–72 ч
Урокиназа	ОИМ	6 тыс. ЕД/кг в минуту в течение 2 ч интракоронарно
	ТЭЛА	4,4 тыс. ЕД/кг болюсно, затем 4,4 тыс. ЕД/ч в течение 12 ч внутривенно
	ПАО	4 тыс. ЕД/мин в течение 4 ч, затем 4 тыс. ЕД/мин в течение 48 ч
Альтеплаза	ОИМ	15 мг болюсно в/в, затем 50 мг инфузия в течение 30 мин, затем 35 мг следующие 60 мин. Если масса тела менее 67 кг, то максимальная доза не должна превышать 100 мг
	ТЭЛА	100 мг в/в в течение 2 ч
	ОИИ	0,9 мг/кг в течение 60 мин: 10% от дозы в качестве начального болюса
	ТГВ	10 мг через катетер, затем 1–2 мг/ч в течение 12 ч
Ретеплаза	ОИМ	10 ЕД в/в в течение 2 мин, перерыв 28 мин, затем повторить
	ТЭЛА	10 ЕД в/в в течение 2 мин, перерыв 28 мин, затем повторить
Тенектеплаза	ОИМ	30–50 мг в/в болюсно (в зависимости от массы тела)

Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ПАО — периферическая артериальная окклюзия; ОИИ — острый ишемический инсульт.



Урокиназа до последнего времени эффективно использовалась для лечения ТГВ, ТЭЛА, острого инфаркта миокарда, периферической артериальной окклюзии и ишемического инсульта. При периферической артериальной окклюзии урокиназа вводится через катетер, установленный в области тромба.

**Антистреплаза (APSAC).** Важной фармакологической особенностью APSAC является относительно длинное время полувыведения, что позволяет применять препарат в качестве болюсной терапии. Фибрин-связывающие свойства APSAC способствуют относительно большей активности в области депозиции фибрина, чем в системном кровотоке, а системная плазминемия и снижение фибриногена менее выражены, чем у стрептокиназы или урокиназы, но значительно больше, чем у t-PA. Поскольку APSAC иммуногенен (является химически модифицированным дериватом стрептокиназы), то возможно, как и у стрептокиназы, развитие резистентности к терапии и аллергических реакций, которые тем не менее гораздо более редки по сравнению со стрептокиназой.

Антистреплаза в первую очередь клинически применима при остром инфаркте миокарда — 30 ЕД болюса внутривенно способствуют развитию высокой степени коронарной реперфузии.

**Ретеплаза,** пожалуй, является самой успешной среди множества продуктов рекомбинантных технологий t-PA. В связи с более длинным временем полувыведения по сравнению с t-PA, она может назначаться болюсно и реже — в режиме постоянной внутривенной инфузии. Ретеплаза в основном применяется в лечении острого инфаркта миокарда и назначается в форме двух болюсных инъекций (10 ЕД) с промежутком в 30 мин и является такой же эффективной, как и альтеплаза [Исследование GUSTO III, 1997].

**Альтеплаза.** Первое сравнительное исследование альтеплазы и SK (Thrombolysis in Myocardial Infarction-1 (TIMI-1)) показало, что к 90-й минуте терапии альтеплазой степень реперфузии составила 62% по сравнению с 31% при терапии стрептокиназой. На основании ангиографических данных эффективность альтеплазы была 70%, а SK — 43%. Более высокий уровень реперфузии был продемонстрирован с «усиленным» дозовым режимом альтеплазы. Согласно результатам большого исследования GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries-1), смертность значительно снижается при применении «усиленного» дозового режима альтеплазы по сравнению с другими режимами [Werf et al., 1995].

Сравнительные исследования альтеплазы демонстрируют не только преимущества альтеплазы как

фибринолитического препарата, но и важность адъювантной терапии с использованием внутривенно гепарина и аспирина.

Тем не менее альтеплаза уступает по эффективности в отношении реперфузии при остром ИМ, о чем свидетельствуют результаты TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction). Смертность, по данным TIMI, у пациентов, получающих ретеплазу, составила 3,1%, а альтеплазу — 8,4%. Альтеплаза используется также и при лечении ТЭЛА, ТГВ, ишемических инсультов (табл. 14.4).

**Тенектеплаза,** являясь тромболитиком III поколения, имеет ряд преимуществ по сравнению с препаратами предыдущих поколений. Продукт биоинженерии t-PA, тенектеплаза, имеет большее время полувыведения, повышенную резистентность к инаktivации под действием PAI-1 и большую фибриноспецифичность. Тенектеплаза и альтеплаза имеют схожие клинические тромболитические эффекты у пациентов с острым инфарктом миокарда, включая уровень смертности и внутричерепные кровотечения [ASSENT-2, 1999]. К преимуществам относится большее время полувыведения, фибриноспецифичность, быстрый эффект и простота в использовании (однократное болюсное введение), а также более низкая частота нецеребральных кровотечений.

**Ланотеплаза.** Хотя по сравнению с альтеплазой (TIMI) ланотеплаза эффективнее (к 90-й минуте уровень реперфузии 83% для n-PA и 71% для альтеплазы), частота внутричерепных кровотечений выше у n-PA (1,13% для n-PA и 0,62% для rt-PA) [InTIME II, 2000]. Увеличение частоты геморрагических осложнений при применении ланотеплазы приостановило выход данного препарата на рынок [Nordt, Borde, 2003].

**Стафилокиназа.** Рекомбинантная стафилокиназа (STAR) исследовалась в двух рандомизированных исследованиях — TIMI и CAPTORS (Collaborative Angiographic Patency Trial of Recombinant Staphylokinase) [Armstrong et al., 2000]. Реперфузия, по данным TIMI, составила 62% у пациентов после острого ИМ, получавших стафилокиназу, по сравнению с 58% у пациентов, получавших альтеплазу. В исследовании CAPTORS изучались дозовые режимы STAR от 15 мг до 45 мг. Вне зависимости от дозы реперфузия составляла 62%.

#### 14.3.1. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда

Согласно современным представлениям, тромболитическую терапию рекомендуется назначать пациентам при отсутствии противопоказаний в течение первых 12 ч после появления первых симптомов при



инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST или при наличии блокады левой ножки пучка Гиса по данным ЭКГ. Препаратами выбора на сегодня являются альтеплаза, стрептокиназа, ретеплаза и тенектеплаза. При продолжительности симптомов менее 6 ч рекомендуется отдавать предпочтение альтеплазе по сравнению со стрептокиназой. У пациентов из группы высокого риска при обширном поражении и нарушении гемодинамики тромболитическую терапию есть смысл проводить в течение 24 ч с момента развития клинической симптоматики. Следует помнить о том, что не следует применять стрептокиназу, если она уже у данного пациента применялась ранее в связи с возможностью длительной персистенции антител к препарату.

Вне зависимости от того, будет или не будет проводиться тромболитическая терапия, любому пациенту необходимо назначение аспирина (160–325 мг) сразу же после развития симптомов и в дальнейшем — постоянный прием аспирина (75–162 мг/сут). Согласно исследованию ISIS 2, раннее назначение аспирина позволяет спасти дополнительно 25 жизней, предотвратить 10 повторных инфарктов и 3 инсульта у 1000 пациентов с острым инфарктом миокарда. В качестве альтернативы аспирину возможно назначение клопидогрела в начальной дозе 300 мг и далее в дозе 75 мг/сут постоянно.

Все пациенты, получающие стрептокиназу, должны в течение 48 ч получать НГ (болюсно 5000 ЕД) и далее внутривенно в виде постоянной инфузии 1000 ЕД/ч при массе тела более 80 кг и 800 ЕД/ч при массе тела менее 80 кг) или НГ в виде подкожных инъекций (12 500 ЕД каждые 12 ч); целевое АЧТВ — 50–75 с.

Пациентам, получающим альтеплазу, тенектеплазу или ретеплазу, одновременно рекомендуется назначение НГ (60 ЕД/кг болюсно, но не более 4000 ЕД, а затем в виде постоянной внутривенной инфузии в дозе 12 ЕД/кг/ч, но не более 1000 ЕД/ч) в течение 48 ч; целевое АЧТВ — 50–75 с.

Продолжается изучение НМГ в качестве дополнительной терапии при применении тромболитиков. На сегодня доказаны преимущества НМГ (30 мг болюсно, а затем по 1 мг подкожно каждые 12 ч) при тромболизисе тенектеплазой в течение 7 дней. Такая терапия возможна у пациентов моложе 75 лет при сохранной функции почек (креатинин менее 2,5 мг/дл у мужчин и менее 2,0 мг/дл у женщин).

Несмотря на противоречивые данные исследований по вопросу комбинации тромболитиков и антагонистов рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa, согласно со-

временным рекомендациям, комбинация этой группы тромбоцитарных препаратов со стрептокиназой считается неоправданной. Предпочтение стоит отдавать стандартным дозам тенектеплазы и ретеплазы, а не применению половинной дозы ретеплазы в сочетании с абциксимабом или половинной дозы тенектеплазы в сочетании с низкими дозами внутривенного НГ.

Прямые ингибиторы тромбина, такие как бивалирудин, гирудин, не доказали свою эффективность в комбинации с тромболитиками и должны применяться только при указании на ГИТ в анамнезе.

#### 14.3.2. Цереброваскулярные тромбозы и тромболитическая терапия

Показанием к тромболитической терапии у пациентов с острыми цереброваскулярными тромбозами является тот факт, что, как и при инфаркте миокарда, в большинстве случаев острых инсультов (около 80%) развивается тромбоз. Первое большое клиническое исследование NINDS (National Institute of Neurologic Disorders and Stroke Study Group), проведенное в 1995 г., продемонстрировало успешность тромболитической терапии (rt-PA) при остром ишемическом инсульте. При этом тромболитическая терапия назначалась не позднее чем через 3 ч после первых проявлений инсульта в отсутствие внутримозговых геморрагических повреждений, что было предварительно исключено КТ-исследованием. Поскольку внутримозговые геморрагии ассоциируются с гипертензией у всех пациентов, получавших rt-PA, контролировалось АД и не превышало 185 мм рт. ст. (систолическое) и 110 мм рт. ст. (диастолическое). Доза rt-PA составляла 0,9 мг/кг: 10% дозы назначалось болюсно, с последующей инфузией в течение 1 ч. Хотя через 24 ч значительной разницы между пациентами, получавшими rt-PA и плацебо, не отмечалось, последующий анализ через 3 мес. свидетельствовал о значительно лучших исходах в группе пациентов, получавших rt-PA. Смертность через 3 мес. в группе пациентов, получавших rt-PA, составила 17%, в то время как в плацебо-группе — 21%. Риск симптоматических церебральных геморрагических осложнений, однако, составил 6,4% для rt-PA-пациентов и 0,6% для плацебо-пациентов. К концу 12-го месяца в группе леченых rt-PA-пациентов отмечалась 30% редукция неврологической симптоматики по сравнению с плацебо-группой.

У пациентов с массивным поражением (зона поражения более  $\frac{1}{3}$  площади кровоснабжения средней

мозговой артерией по данным КТ) тромболитическая терапия не рекомендуется.

Стоит отметить, что, по последним рекомендациям, препаратом выбора у пациентов с ишемическим инсультом является именно альтеплаза, а стрептокиназа к применению не рекомендована [Hirsh, 2005].

Редким, но потенциально летальным тромботическим осложнением является тромбоз венозных синусов. Из известных факторов риска прежде всего необходимо выделить беременность, генетические формы тромбофилии, прием эстроген-содержащих препаратов. При отсутствии лечения прогноз у таких пациентов обычно плохой, однако применение НГ или НМГ при данном осложнении является эффективным и безопасным в большинстве случаев. При прогрессировании неврологической симптоматики, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, возможно местное транскатетерное применение тромболитиков [Hirsh, 2005]. Однако данный метод лечения находится на стадии экспериментальных исследований. В дальнейшем рекомендуется применение варфарина как минимум в течение 3–6 мес. (целевое МНО — 2,0–3,0).

#### 14.3.3. Тромболитическая терапия при венозных тромбозомболических осложнениях

Показания к тромболитической терапии при венозном тромбозе менее ясные, чем в других клинических ситуациях (при остром инфаркте миокарда, например, необходимость ее не вызывает сомнений). Так, если острая ТЭЛА может быть причиной гемодинамических нарушений и смерти, то у ТГВ, как правило, менее острая ситуация и повреждение тканей в короткий промежуток времени незначительно по сравнению с артериальной окклюзией. Поэтому полный лизис тромба в короткое время не является критически значимым в условиях низкого венозного кровотока. По сравнению с артериальными венозные тромбы обычно присутствуют более длительное время и не всегда диагностируются сразу после возникновения, поскольку чаще протекают почти бессимптомно. Кроме того, венозные тромбозомболические осложнения можно успешно лечить с меньшим риском геморрагических осложнений с применением антикоагулянтной терапии.

Показанием к тромболитическому лечению является необходимость быстрого устранения гемодинамических нарушений при массивной ТЭЛА, а также восстановление венозного кровотока при массивном илеофemorаль-

ном тромбозе. Важно отметить, что если при инфаркте миокарда тромболитическая терапия возможна только в течение 6 ч после развития симптомов, при ТЭЛА этот срок продляется вплоть до 14 дней (хотя чем больше прошло времени с момента развития тромбозомболии, тем менее эффективен тромболитический). Большим вопросом остается, насколько немедленное введение тромболитиков имеет преимущество перед стандартной терапией антикоагулянтами (НГ или НМГ) в условиях ТГВ.

**Тромболитическая терапия при массивной ТЭЛА.** Исследования, посвященные применению тромболитиков при ТЭЛА, ведутся с 1970 г., когда было показано, что инфузия стрептокиназы в течение 24 ч и урокиназы в течение 12 ч имеют схожие эффекты и превосходят гепарин по эффективности в отношении ранней реканализации. Подобный эффект демонстрирует и альтеплаза. Через 4 ч отмечалось снижение резистентности легочных сосудов на 25% на фоне тромболитической терапии и только на 4% на фоне терапии нефракционированным гепарином внутривенно. Хотя вентиляционно-перфузионные нарушения через 24–72 ч в большей степени корригировались на фоне тромболитической терапии, исследования в более отдаленный период свидетельствовали практически об одинаковой эффективности с нефракционированным гепарином. Общий риск геморрагических осложнений при применении тромболитиков составляет по обобщенным данным 6–20%, а риск внутричерепных кровоизлияний — 0,6–3% [Harris, Meek, 2005]. Факторами риска тяжелых кровотечений являются: пожилой возраст (риск 0,4% у лиц моложе 65 лет и 2,1% у пациентов старше 75 лет), высокая доза тромболитиков, гипертоническая болезнь, женский пол, низкая масса тела (повышение риска в 4 раза при весе менее 70 кг), катетеризация легочной артерии.

Таким образом, при планировании тромболитической терапии необходимо для каждого пациента в отдельности определить преимущества и риск кровотечений. Особо следует отметить, что по жизненным показаниям rt-PA показан даже пациентам, которые имеют противопоказания к тромболитической терапии в целом, включая недавнее оперативное вмешательство, в том числе нейрохирургическое, беременность, послеродовой период, в комплексе реанимационных мероприятий, когда необходимо быстро восстановить функцию сердца и легких.

Понятно, что пациенты с высоким риском летального исхода нуждаются в как можно более быстром восстановлении гемодинамики. Согласно анализу ре-

гистра пациентов с ТЭЛА в более 200 центрах в Германии, были выделены прогностические факторы летального исхода у пациентов [Kasper et al., 1997]:

- ◆ I группа пациентов: гемодинамика не нарушена — летальность 8,1%;
- ◆ II группа пациентов: системная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или падение АД более 40 мм рт. ст.) — летальность 15%;
- ◆ III группа пациентов: кардиогенный шок — летальность 25%;
- ◆ IV группа пациентов: реанимационные мероприятия вследствие остановки сердца — летальность 65%.

Тромболитическая терапия у пациентов с остановкой сердца позволяет значительно увеличить выживаемость. По данным Newtapp и соавт. (2000), она позволяет спасти жизнь таким пациентам в 75% случаев. Применение тромболитической терапии предлагается при остановке сердца по неизвестным причинам, так как в большинстве случаев это состояние является следствием внезапного тромбоза (ТЭЛА, ишемия миокарда).

В 1993 г. Goldhaber впервые показал, что одним из неблагоприятных прогностических признаков при ТЭЛА является правожелудочковая недостаточность. Позже эти данные были подтверждены W. Kasper (1997): при наличии правожелудочковой недостаточности по данным ЭхоКГ риск смерти в течение 1 года после ТЭЛА составил 13%, а при ее отсутствии — 1,3%. Несмотря на то что тромболитизис позволяет быстрее добиться лизиса сгустка и нормализации функции правого желудочка по сравнению с гепарином, по данным последних исследований, тромболитическая терапия не улучшает выживаемость у пациентов с ТЭЛА и дисфункцией правого желудочка при увеличении риска геморрагических осложнений [Konstantinides et al., 2002]. Таким образом, при дисфункции правого желудочка тромболитическая терапия возможна лишь у отдельных пациентов при условии обязательного учета риска геморрагических осложнений.

При сравнении различных режимов введения стрептокиназы и урокиназы (длительностью от 2 до 24 ч), альтеплазы (100 мг в течение 2 ч или 0,6 мг/кг в течение 15 мин), альтеплазы (100 мг в течение 2 ч) и ретеплазы (10 ЕД болюсно двукратно с 20-минутным перерывом) не было выявлено более безопасного и эффективного тромболитического препарата или режима введения [Harris, Meek, 2005]. Однако теоретически стрептокиназа может усугубить состояние

гипотензии при ТЭЛА, поэтому предпочтение следует отдавать другим препаратам. Кроме того, согласно последним рекомендациям по антитромботической и тромболитической терапии, предпочтительно вводить тромболитики системно, а не локально через катетер [Hirsh, 2005].

По окончании тромболитической терапии абсолютно необходима антикоагулянтная терапия гепарином или НМГ с целью предотвращения ретромбоза.

У пациентов с массивной ТЭЛА при высоком риске кровотечений и при наличии противопоказаний к тромболитизису возможно применение хирургических методов (фрагментация тромба различными методами, его извлечения при помощи катетера). Однако вероятность успеха подобных операций значительно снижается через 48–72 ч после развития симптомов ТЭЛА, вследствие уплотнения сгустка и его прочной адгезии к стенкам сосуда.

**Тромболитическая терапия при тромбозе глубоких вен** может быть успешной при относительно низком риске. Показанием к тромболитической терапии может быть острый илеофemorальный тромбоз у молодых пациентов, если после развития симптомов прошло не более 3 ч. Рутинное применение тромболитиков не рекомендуется. Тромболитическая терапия должна применяться в случае крайней необходимости (риск гангрены конечности). Дозы тромболитиков при этом соответствуют таковым при ТЭЛА. Относительно старые тромбы (давностью в 4 нед.) также могут поддаваться тромболитической терапии. Однако, к сожалению, при этом высока частота геморрагических осложнений; возможна смерть в результате ТЭЛА; при этом отдаленные результаты успешности ранней тромболитической терапии при ТГВ все еще сомнительны.

#### 14.3.4. Тромболитическая терапия при беременности

Несмотря на то что проведение тромболитизиса во время беременности считается противопоказанным, в мировой литературе имеется ряд примеров успешного применения тромболитической терапии у беременных при угрожающих жизни состояниях (ТЭЛА, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, тромбозе вен головного мозга, тромбозе искусственных клапанов). Согласно обзору Leonhardt и соавт. (2006), в литературе имеются описания 8 случаев применения альтеплазы у беременных с тромбозом искусственного клапана сердца. Альтеплаза (тканевый

активатор плазминогена) вследствие большой молекулярной массы (72 кДа) не проникает через плацентарный барьер, действует локально в области тромба, не обладает антигенными свойствами, характеризуется коротким периодом полужизни. Таким образом, транскатетерное локальное применение альтеплазы во время беременности при угрожающих жизни состояниях может быть эффективным и безопасным. Во 2-й и 3-й фазах испытаний альтеплазы беременные были исключены из исследуемой группы, таким образом рандомизированных исследований относительно эффективности и безопасности альтеплазы для матери и плода до сих пор не существует. В исследованиях на крысах с применением альтеплазы в дозе 10 мг/кг/сут не было выявлено тератогенных свойств, а в опыте с применением альтеплазы в дозе 3 мг/кг/сут не обнаружено нарушений развития новорожденных в постнатальном периоде. Долгосрочные эффекты тромболитической терапии на новорожденных изучены не были. Для получения окончательного ответа на вопрос об эффективности и безопасности тромболитической терапии при беременности необходимы рандомизированные испытания. На сегодняшний день можно сделать вывод: в связи с тем что частота осложнений со стороны матери при тромболитической терапии сходна с таковой в общей популяции и тромболизис не оказывает тератогенного эффекта на плод, тромболизис должен применяться в угрожающих жизни состояниях.

#### 14.3.5. Тромболитическая терапия при других заболеваниях

Тромболитическая терапия в настоящее время получила более широкое распространение благодаря появлению новых препаратов последнего поколения. Так, тромбоз венозных синусов мозга и интравентрикулярные геморрагии успешно лечатся тромболитиками. В «труднодоступные» участки артериальных тромбозов тромболитики вводятся через катетер, включая аксиллярную/подключичную вену, при тромбозах брыжеечной артерии и венозной системы, верхней и нижней полых вен, порталных вен и периферической артериальной окклюзии вследствие гепарин-индуцированной тромбоцитопении и тромбоза.

Локальное применение тромболитиков рекомендовано у пациентов с острой периферической артериальной окклюзией (при длительности симптомов менее 14 дней) [Hirsh, 2005].

Тромболитическая терапия рекомендована в качестве первоочередной стратегии терапии при тромбозе механических клапанов сердца. Пациенты, успешно «отвечающие» на тромболитическую терапию, как правило, не нуждаются в дальнейшем хирургическом вмешательстве.

Однако во всех ситуациях необходимо взвешивать потенциальную пользу и риск угрожающих жизни кровотечений.

#### 14.4. Комбинированная терапия

Назначение тромболитиков является одним из аспектов фармакологического вмешательства, направленного на восстановление сосудистой проходимости и предупреждение ишемии тканей и инфарктов. Полноценная терапия острых тромбозов подразумевает также применение антитромбоцитарных препаратов, антикоагулянтов, вазодилататоров и в ряде случаев хирургическое вмешательство. Тромболизис может прямо активировать систему гемостаза в результате высвобождения из сгустка тромбина, который обладает прокоагулянтными свойствами. Выбор комбинированной терапии во многом зависит от локализации тромба и причины тромбоза, если таковая известна (АФС, генетическая тромбофилия и пр.). В основном при ТГВ и ТЭЛА тромболизис является первым этапом терапии, после которого следует стандартная антикоагулянтная терапия гепарином или НМГ и затем длительная терапия оральными антикоагулянтами. Антикоагулянты не следует назначать одновременно с тромболитиками вследствие высокого риска геморрагических осложнений. Как уже указывалось, лишь при нормализации значений АЧТВ и ТВ (как минимум в двух исследованиях) возможно назначение антикоагулянтов. При остром инсульте риск внутримозговых кровотечений высок, поэтому антикоагулянты не следует назначать в ближайшие 24 ч после терапии t-PA. В то же время при остром инфаркте миокарда ситуация иная. С целью достижения максимальной реперфузии и предотвращения реокклюзии применяется комбинированная терапия, включающая антитромбоцитарные препараты и гепарин или НМГ. При этом лечение низкими дозами гепарина не сопряжено с повышением риска внутримозговых кровотечений. Согласно рекомендациям ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association), стандартный режим гепаринотерапии включает 5000 ЕД болюсно с последующей инфузией 1000 ЕД/ч с поддержанием АЧТВ в пределах 50–70 с.

Проводились исследования о применении антагонистов GPIIb/IIIa в качестве дополнительной терапии при проведении тромболитической терапии. Изначально было показано, что применение аспирина, абциксимаба и альтеплазы в сокращенной дозе у пациентов с инфарктом миокарда позволяет значительно улучшить перфузию миокарда при отсутствии повышения риска кровотечений [Antman et al., 1999]. Кроме того, при комбинированной терапии наблюдалось более полное восстановление реперфузии в микрососудах (оценивалось по уменьшению элевации сегмента ST) [de Lemos et al., 2000]. Однако в исследовании GUSTO V (2001) при сравнении ретеплазы и комбинированной терапии абциксимабом и ретеплазой у 16 588 пациентов в течение 6 ч после развития острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST не было выявлено увеличения выживаемости при комбинированной терапии в раннем периоде (в течение 30 дней) и в отдаленных сроках (в течение 1 года). Хотя при комбинированной терапии снижалась частота повторных инфарктов миокарда, в то же время возрастал риск геморрагических осложнений, в том числе и тяжелых. В то же время в недавнем исследовании ASSENT 3 были доказаны преимущества комбинации теноктеплазы и эноксапарина или абциксимаба по сравнению с комбинацией НГ у пациентов с острым инфарктом миокарда (2001).

#### 14.5. Осложнения тромболитической терапии

Наиболее частыми и серьезными осложнениями тромболитической терапии являются кровотечения, которые могут возникать по двум причинам. Во-первых, усиленный фибринолиз в результате лечения не ограничивается только областью тромба, а действует на все депозиты фибрина. При этом некоторые фибриновые депозиты физиологически необходимы для предотвращения кровотечений в области сосудистого повреждения (в результате использования катетера или при патологических повреждениях мозга, желудочно-кишечного тракта или мочеполового тракта).

Во-вторых, кровотечение может быть результатом гипокоагуляции вследствие эффекта фибринолитических агентов на тромбоциты, фибриноген и другие протеины плазмы, равно как и вследствие фармакологических эффектов антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, назначаемых конкурентно с тромболитиками.

Основной подход к решению этих проблем заключается в тщательной селекции пациентов с целью

минимизации осложнений, что подразумевает своевременное выявление факторов риска геморрагических осложнений и, наконец, «агрессивный» подход к купированию геморрагических осложнений, если они развились.

Наиболее опасным осложнением являются внутричерепные кровотечения, которые развиваются в среднем менее чем у 0,6–3% пациентов, но ведут к высокой (в процентном отношении) смертности и инвалидизации.

К факторам риска относятся сосудистые заболевания мозга, травма, хирургические вмешательства, опухоли; поэтому в таких случаях по возможности следует избегать тромболитической терапии. Риск внутричерепных кровотечений выше у пациентов преклонного возраста, при наличии гипертензии и высоких дозах тромболитиков. В процессе тромболитической терапии следует максимально уменьшить количество инвазивных сосудистых процедур, включая венопункции. Следует обращать внимание на такие жалобы, как боли и отеки, поскольку кровотечение в ткани клинически первоначально проявляется в форме этих симптомов.

Отдельной проблемой являются кровотечения на фоне тромболитической терапии в условиях предшествующих повреждений в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте, таких как язвы или не распознанные своевременно опухоли.

Основные противопоказания к тромболитической терапии следующие.

- ◆ Беременность (первые 18 нед. беременности; патология беременности, связанная с повышенным риском развития кровотечения, недавние роды (в течение 10 дней) или искусственное прерывание беременности).
- ◆ Воспалительные заболевания толстой кишки.
- ◆ Геморрагические диатезы.
- ◆ Геморрагический инсульт в последние 3 мес.
- ◆ Инфекционный эндокардит, перикардит.
- ◆ Коагулопатии (тромбоциты менее 100/мкл, протромбиновый индекс менее 50%).
- ◆ Кровотечения (продолжающиеся или произошедшие в течение последних 4 нед.).
- ◆ Лечение непрямыми антикоагулянтами.
- ◆ Недавнее (в последние 10 дней) кровотечение из желудочно-кишечного или мочеполового тракта.
- ◆ Недавнее лечение сетчатки лазером, диабетическая ретинопатия.
- ◆ Недавняя сердечно-легочная реанимация.

- ◆ Опухоли головного мозга или метастазы в ЦНС.
- ◆ Преходящие нарушения мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес.
- ◆ Расслаивающаяся аневризма аорты.
- ◆ Рефрактерная артериальная гипертензия (более 180/110 мм рт. ст.).
- ◆ Сепсис, септический тромбоз.
- ◆ Туберкулез (активная форма), каверны легких.
- ◆ Тяжелые заболевания печени.
- ◆ Хирургическое вмешательство, травма, биопсия внутренних органов в предшествующие 2 нед., нейрохирургическая операция в последние 2 мес.

Купирование геморрагических осложнений зависит от выраженности кровотечения, его локализации, клинических проявлений.

Массивное кровотечение с гемодинамическими нарушениями в первую очередь требует немедленного устранения системного фибринолитического эффекта. При этом тромболитическая терапия должна быть немедленно отменена и срочно проведено определение уровня фибриногена и ТВ или АЧТВ, количества тромбоцитов (табл. 14.5, рис. 14.1).

Внутричерепное кровотечение является наиболее опасным осложнением и должно быть заподозрено у пациентов с жалобами на головные боли или с не-

врологическими нарушениями. Если внутричерепное кровотечение при этом подтверждается, необходима консультация нейрохирургов и принятие мер по восстановлению нормального состояния гемостаза. Несмотря на это, заболеваемость и смертность в таких случаях высокая.

При массивных кровотечениях часто отмечаются геморрагии в ткани органов желудочно-кишечного и мочеполового трактов. В таких случаях необходима точная диагностика локализации кровотечения и специфическая терапия. С целью блокирования системного фибринолиза в ряде случаев необходимо назначение антифибринолитиков, таких как  $\epsilon$ -аминокапроновая и транексамовая кислоты.

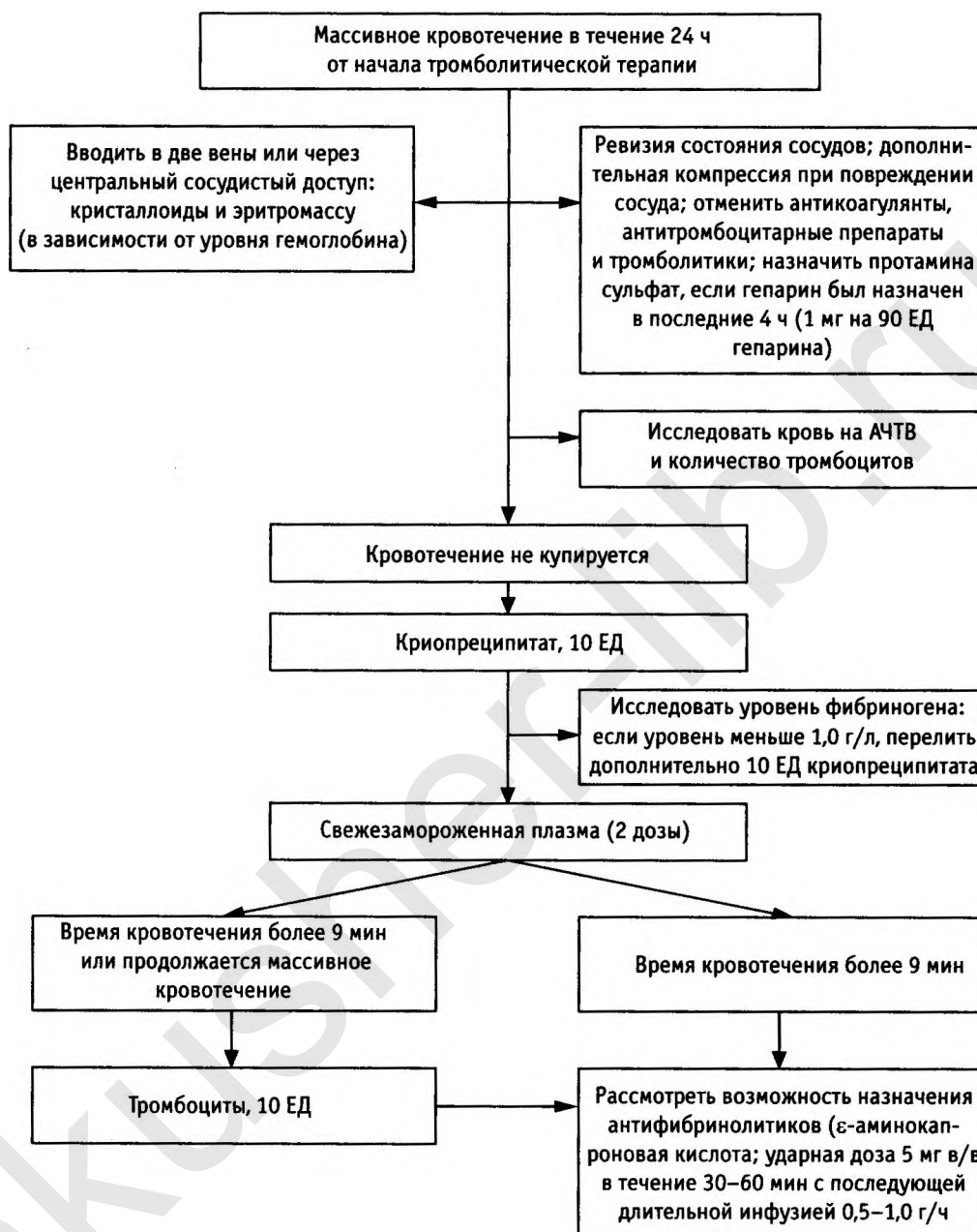
Вторым важным принципом купирования геморрагии является заместительная терапия с целью коррекции дефектов гемостаза, связанных с гиперплазминемией. Восполнение фибриногена также важно, равно как и восполнение других факторов свертывания переливанием свежезамороженной плазмы. Введение тромбоцитарной массы может быть успешным, учитывая, что тромболитики вызывают дисфункцию тромбоцитов.

Если наряду с тромболитиками применялась адьювантная терапия антикоагулянтами или антитромбоцитарными препаратами, необходима немедленная их отмена.

Таблица 14.5

Осложнения тромболитической терапии и принципы их купирования

Осложнения	Этиология	Ведение
Кровотечения	Фибринолиз (низкий уровень фибриногена). Дисфункция тромбоцитов	В случае внутричерепного кровотечения — консультация нейрохирурга и коррекция гемостаза (см. ниже). При массивных кровотечениях: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ необходимые тесты — АЧТВ, количество тромбоцитов, фибриногена</li> <li>◆ решение локальных гемостатических проблем: дополнительная компрессия, если кровотечение связано с артериальной пункцией; восполнение ОЦК и трансфузия эритроцитарной массы, если это необходимо</li> <li>◆ коррекция аномального гемостаза</li> <li>◆ предотвратить дальнейший фибринолиз: отменить тромболитики; назначить <math>\epsilon</math>-аминокапроновую кислоту или аprotинин (гордокс)</li> <li>◆ заместительная терапия с целью коррекции дефектов, индуцированных тромболитической терапией: криопреципитат 5–10 ЕД и 2 дозы свежезамороженной плазмы; возможна трансфузия тромбоцитарной массы</li> <li>◆ коррекция других гемостатических дефектов: отменить антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты; с целью нейтрализации гепарина возможно назначение протамина сульфата</li> </ul>
Эмболизация	Частичный тромбоз	Продолжить тромболитическую и адьювантную терапию
Гипотензия, лихорадка, сыпь	Анафилаксия	Внутривенно жидкости, вазопрессоры, глюкокортикоиды, антигистамины



**Рис. 14.1.** Алгоритм купирования массивного кровотечения после тромболитической терапии

К другим потенциальным осложнениям тромболитической терапии относятся аллергические реакции и дистальная эмболизация. Иммунные реакции на СК хорошо описаны и достаточно давно известны, однако в ряде случаев отмечаются и реакции на rt-PA. Лечение заключается в назначении глюкокортикоидов. Гипотензия может развиваться примерно у 12% пациентов, получающих СК или APSAC, и около 7% пациентов, получающих rt-PA. Терапия подразумевает внутри-

венную инфузию жидкостей и, по необходимости, вазопрессоров.

У пациентов с периферическими артериальными тромбозами на фоне тромболитической терапии возможна периферическая эмболизация. У пациентов с ТГВ и ТЭЛА крайне редко отмечаются проявления тромбоэмболизма как результат тромболизиса. В табл. 14.5 суммированы основные принципы ведения осложнений тромболитической терапии.



## Литература

A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337 (16). — P. 1118–1123.

*Antman E.M., Giugliano R.P., Gibson C.M. et al.* Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators // *Circulation.* — 1999. — V. 99 (21). — P. 2720–2732.

*Armstrong P.W., Burton J.R., Palisaitis D. et al.* Collaborative angiographic patency trial of recombinant staphylokinase (CAPTORS) // *Amer. Heart J.* — 2000. — V. 139 (5). — P. 820–823.

Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial // *Lancet.* — 1999. — V. 354 (9180). — P. 716–722.

Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction // *Lancet.* — 2001. — V. 58 (9282). — P. 605–613.

*Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L. et al.* Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion // *Lancet.* — 1993. — V. 341 (8844). — P. 507–511.

*Harris T., Meek S.* When should we thrombolyse patients with pulmonary embolism? A systematic review of the literature // *Emerg. Med. J.* — 2005. — V. 22 (11). — P. 766–771.

*Held P.H., Teo K.K., Yusuf S.* Effects of tissue-type plasminogen activator and anisoylated plasminogen streptokinase activator complex on mortality in acute myocardial infarction // *Circulation.* — 1990. — V. 82 (5). — P. 1668–1674.

*Hirsh J.* Guidelines for antithrombotic therapy. — 5<sup>th</sup> ed. — London: BC Decker Inc. Hamilton, 2005. — 121 p.

*Hogg K.J., Gemmill J.D., Burns J.M. et al.* Angiographic patency study of anistreplase versus streptokinase in acute myocardial infarction // *Lancet.* — 1990. — V. 335 (8684). — P. 254–258.

InTIME-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early. InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase

vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction // *Europ. Heart J.* — 2000. — V. 21 (24). — P. 2005–2013.

*Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al.* Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1997. — V. 30 (5). — P. 1165–1171.

*Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al.* Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism // *Heart.* — 1997. — V. 77 (4). — P. 346–349.

*Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al.* Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 347 (15). — P. 1143–1150.

*Leonhardt G., Gaul C., Nietsch H.H. et al.* Thrombolytic therapy in pregnancy // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2006. — V. 21 (3). — P. 271–276.

*Mauri F., de Vita C., Staszewsky L. et al.* The evolution of hospital mortality due to acute myocardial infarct in the first 2 GISSI studies. Participants in the GISSI 1 and GISSI 2 studies. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico // *G. Ital. Cardiol.* — 1994. — V. 24 (12). — P. 1597–1604.

*Moser M., Nordt T., Peter K. et al.* Platelet function during and after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with reteplase, alteplase, or streptokinase // *Circulation.* — 1999. — V. 100 (18). — P. 1858–1864.

*Newman D.H., Greenwald I., Callaway C.W.* Cardiac arrest and the role of thrombolytic agents // *Ann. Emerg. Med.* — 2000. — V. 35 (5). — P. 472–480.

*Nordt T.K., Bode C.* Thrombolysis: newer thrombolytic agents and their role in clinical medicine // *Heart.* — 2003. — V. 89 (11). — P. 1358–1362.

*Pereira H.* GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial // *Rev. Port. Cardiol.* — 2001. — V. 20 (6). — P. 687–688.

Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // *Lancet.* — 1988. — V. 2 (8607). — P. 349–360.

*Schroder R., Neuhaus K.L., Leizorovicz A. et al.* A prospective placebo-controlled double-blind multicenter

trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): long-term mortality and morbidity // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1987. — V. 9 (1). — P. 197–203.

Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // N. Engl. J. Med. — 1995. — V. 333 (24). — P. 1581–1587.

*van de Werf F., Califf R.M., Armstrong P.W. et al.* Progress culminating from ten years of clinical trials on

thrombolysis for acute myocardial infarction. GUSTO-I Steering Committee. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries // Europ. Heart J. — 1995. — V. 16 (8). — P. 1024–1026.

*Vanderschueren S., Dens J., Kerdsinchai P. et al.* Randomized coronary patency trial of double-bolus recombinant staphylokinase versus front-loaded alteplase in acute myocardial infarction // Amer. Heart J. — 1997. — V. 134 (2, Pt. 1). — P. 213–219.

akusher-lib.ru

### 15.1. Введение

Несмотря на большой интерес к проблемам гемостаза и значительный прогресс в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений, целый ряд проблем все также остается нерешенным. Прежде всего это связано с трудностями долгосрочной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с АФС и генетическими формами тромбофилии при беременности, у пациентов с искусственными клапанами сердца. Кроме того, применение доступных на сегодня антикоагулянтов связано с повышенным риском осложнений, прежде всего геморрагических. Применение непрямых антикоагулянтов связано с проблемами постоянного лабораторного контроля, а на антикоагулянтный эффект варфарина оказывают влияние многие факторы, включая целый ряд лекарственных препаратов, а также особенности питания. При применении доступных на сегодняшний день антикоагулянтов удается снизить частоту тромбоэмболий в среднем в два раза, но, к сожалению, не полностью их предотвратить. Все эти причины в совокупности стали стимулом для создания новых антикоагулянтных препаратов.

Последние годы ознаменовались все возрастающим интересом к проблемам тромбоза и гемостаза. Вслед за подробным изучением молекулярных механизмов системы гемостаза, открытием их роли в таких универсальных процессах, как воспаление, регуляция иммунного ответа, расшифровки молекулярной структуры компонентов системы гемостаза,

последовали разработки новых антикоагулянтных препаратов.

На сегодня создан целый ряд антикоагулянтных препаратов, направленных на подавление различных ступеней коагуляционного каскада. Многие из них уже доказали свою эффективность в клинических испытаниях. На рис. 15.1 отражена классификация новых антикоагулянтов по механизму их действия.

#### *Ингибиторы инициации коагуляции*

- ◆ TFPI — рекомбинантный ингибитор тканевого фактора (тифакогин).
- ◆ NAPc2 — рекомбинантный антикоагулянтный пептид нематод.
- ◆ FVIIai — фактор VIIa с блокированной активной областью.

#### *Ингибиторы коагуляционного каскада*

- ◆ Ингибитор фактора IXa.
- ◆ Фондапаринукс, идрапаринукс — непрямые ингибиторы фактора Xa.
- ◆ DX9065a, DXC906, разаксабан — прямые ингибиторы фактора Xa.

#### *Модуляторы пути протенина C*

- ◆ APC.
- ◆ PC.
- ◆ sTM — растворимый тромбомодулин.

#### *Прямые ингибиторы тромбина (ингибиторы образования фибрина)*

- ◆ Парентеральные ингибиторы тромбина (лепирудин, бивалирудин, аргатробан).
- ◆ Пероральные ингибиторы тромбина (ксимелатран, мелагатран, дабигатрана этексилат).

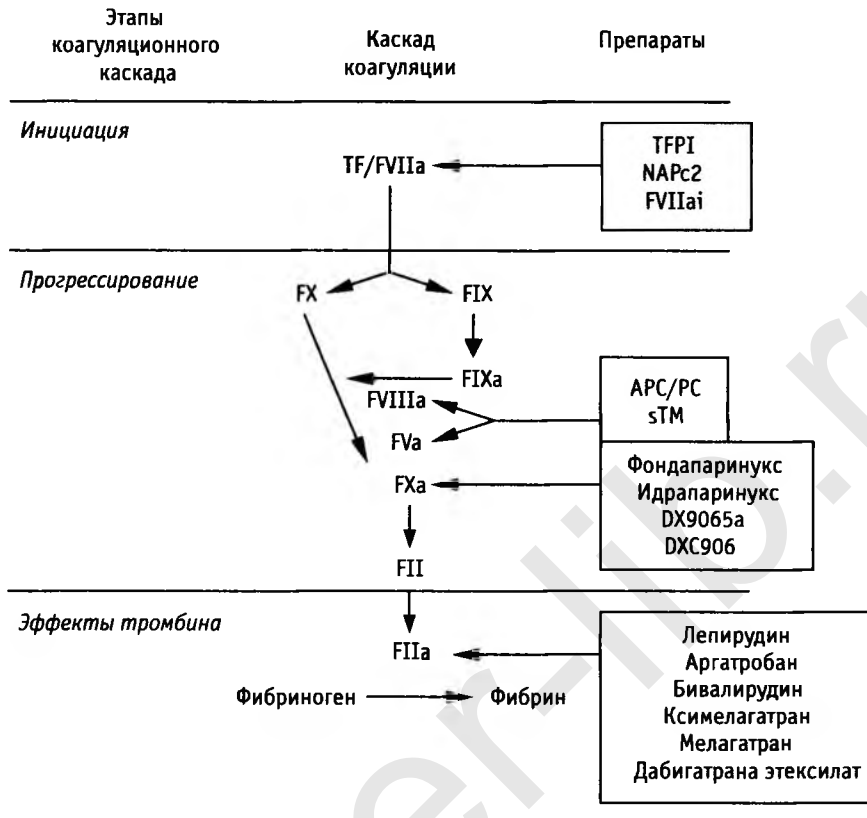


Рис. 15.1. Классификация новых антикоагулянтов

## 15.2. Ингибиторы инициации коагуляции

К ингибиторам начальной фазы коагуляционного каскада относятся вещества, блокирующие комплекс TF—FVIIa. Тканевый фактор является ключевым звеном активации свертывания крови по внешнему пути. TF связывается с фактором VII и запускает коагуляционный каскад, активируя факторы X и IX. Фактор Xa вызывает образование небольших количеств тромбина, который запускает коагуляционный каскад, активируя факторы V и VIII и тромбоциты. TF экспрессируется в субэндотелии, а также обнаруживается в составе атеросклеротической бляшки и участвует в формировании атеротромбоза при ее разрушении. Кроме того, TF может экспрессироваться на интактном эндотелии при его активации под действием противовоспалительных цитокинов и на мононуклеарных фагоцитах, микрочастицах эндотелиального и лейкоцитарного происхождения. Таким образом, TF участвует в регуляции процессов коагуляции, воспаления, атеросклероза. Кроме того, предполагается его участие в процессах опухолевого роста и метастазирования.

### 15.2.1. Рекombинантный ингибитор тканевого фактора

Эффективность рекомбинантного TFPI (тифакогина) у пациентов с сепсисом оценивалась во 2-й фазе клинических испытаний. По сравнению с плацебо применение тифакогина позволило снизить летальность у таких пациентов на 20% в течение 1 мес. лечения при отсутствии статистически значимого увеличения риска кровотечений [Abraham et al., 2001]. Однако испытания тифакогина у пациентов с сепсисом были прекращены после получения неутешительных результатов 3-й фазы клинических испытаний (эффективность тифакогина не была доказана, однако риск кровотечения возрастал) [Abraham et al., 2001].

### 15.2.2. Рекombинантный антикоагулянтный пептид нематод

Антикоагулянтный пептид нематод NAPc2 был впервые получен из анкилостомы собак *Ancylostoma caninum* в 1995 г. М. Cappello и соавт., затем был получен его рекомбинантный аналог. NAPc2 представляет собой пептид, состоящий из 85 аминокислотных

остатков, который связывается с некаталитическим доменом фактора X/Ха, предотвращая связывание активированного фактора X с комплексом TF—FVIIa. Время полужизни NAPc2 составляет 50 ч после подкожного введения.

Во 2-й фазе клинических испытаний по профилактике тромбозомболических осложнений у пациентов с операцией на коленном суставе были получены обнадеживающие результаты: эффективность и безопасность NAPc2 была сравнима с НМГ [Lee et al., 2001]. Конечно, необходимо еще получить подтверждения об эффективности и безопасности этого препарата в проспективных исследованиях. В настоящее время изучается возможность применения NAPc2 для профилактики артериальных тромбозов при остром коронарном синдроме, чрескожной баллонной ангиопластике.

### 15.2.3. Фактор VIIa с блокированной активной областью

Фактор VIIa с блокированной активной областью (VIIai) связывается с TF с образованием неактивного комплекса, не способного активировать факторы X и IX. Во 2-й фазе испытаний не было показано преимуществ данного препарата перед гепарином после чрескожной баллонной ангиопластики: не было выявлено снижения смертельных исходов, частоты инфаркта миокарда, частоты рестенозов при отсутствии снижения частоты геморрагических осложнений [Lincoff et al., 2000]. В связи с такими необнадеживающими результатами дальнейшие исследования были приостановлены.

## 15.3. Ингибиторы коагуляционного каскада

На сегодня разработаны препараты, ингибирующие факторы коагуляции Ха, IXa, Va, VIIa. Среди ингибиторов фактора Ха различают прямые ингибиторы, связывающиеся с активным сайтом фактора Ха, и непрямые ингибиторы, которые увеличивают активность антитромбина III в отношении фактора Ха. Преимуществом прямых ингибиторов фактора Ха является их способность связывать не только свободный, но и находящийся в составе протромбиназного комплекса на поверхности тромбоцитов фактор Ха.

К непрямым ингибиторам фактора Ха относятся фондапаринукс и идрапаринукс, к прямым ингибиторам фактора Ха — DX9065a и DPC906, к ингибиторам факторов VIIa и Va — активированный протеин С (дротрекогин α), протеин С и sTM, кроме того, разработан ингибитор фактора IXa.

### 15.3.1. Ингибитор фактора IXa

Антитромботическая активность парентерального ингибитора фактора IXa, связывающегося с активным сайтом фактора IXa и предотвращающего его включение в теназный комплекс на поверхности тромбоцитов, и антител к фактору IX/IXa была показана в экспериментальных исследованиях на животных [Weitz et al., 2005]. TPP-889, ингибитор фактора IXa для перорального применения, прошел первую фазу клинических испытаний, однако ни парентеральные, ни пероральные формы препарата еще не тестировались во 2-й фазе клинических испытаний.

### 15.3.2. Непрямой ингибитор фактора Ха: фондапаринукс

Биохимические исследования НГ и НМГ послужили основой гипотезы, согласно которой минимальной по размерам структурой, необходимой для связывания с антитромбином и обеспечения высокого анти-Ха-эффекта, является пентасахарид.

Первоначально натуральная пентасахаридная последовательность была идентифицирована из натурального гепарина путем фракционирования. Специфический пентасахарид (Mг = 1714 Да) был впоследствии синтезирован с помощью глюкозамингликанового синтеза. Синтетическая структура пентасахариды состояла из регулярного участка (единицы G и H) и нерегулярного участка гепарина (единицы D, E и F). Синтетический пентасахарид проявлял высокое сродство к антитромбину III.

Первый синтетический пентасахарид, представляющий новый класс антитромботических препаратов, получил название Org31540/SR90107A (Org315) [Boneu et al., 1995]. На сегодняшний день синтетический полисахаридный препарат фондапаринукс натрия/арикстра (Aspen, Франция) одобрен к применению в США, в ряде европейских стран и в 2004 г. прошел регистрацию в России.

**Механизм действия.** Фондапаринукс является селективным непрямым ингибитором фактора Ха. Действие препарата опосредовано селективным взаимодействием с АТ III. Фондапаринукс потенцирует ингибиторный эффект АТ III в отношении фактора Ха более чем в 300 раз. Таким образом, селективно ингибируя фактор Ха, образующийся в результате активации как внутреннего, так и внешнего путей свертывания, пентасахарид препятствует генерации тромбина. Способностью напрямую ингибировать тромбин препарат не обладает (для этого необходима

молекула, содержащая не менее 18 полисахаридных остатков). В отличие от НГ/НМГ, фондапаринукс не модулирует эффекты TFPI, не связывается с другими неспецифическими протеинами плазмы. Это обеспечивает линейный, дозозависимый антикоагулянтный эффект препарата. Фондапаринукс не связывается с тромбоцитами, тромбоцитарным фактором PF4, таким образом он не оказывает влияние на агрегацию тромбоцитов и теоретически не должен вызывать гепарин-индуцированную тромбоцитопению. Перекрестных реакций с сывороткой больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией препарат не вызывает. В литературе описано несколько случаев успешного применения фондапаринукса для лечения пациентов с ГИТ или для профилактики тромбозмобилических осложнений у пациентов с ГИТ в анамнезе [Efrid et al., 2006]. Эти обнадеживающие данные требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

**Фармакокинетика.** После п/к введения фондапаринукс полностью и быстро всасывается (абсолютная биодоступность 100%). Время полужизни от 17 ч до 21 ч (у пожилых) позволяет применять препарат 1 раз в день. Пиковые концентрации достигаются через 2 ч после применения. Как и НМГ, фондапаринукс не влияет на АЧТВ, протромбиновое время, МНО и в большинстве случаев не требует лабораторного контроля. Выводится препарат в неизменном виде через почки. Плазменный клиренс в 1,2–1,4 раза ниже у больных с незначительно выраженной хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 50–80 мл/мин), в 2 раза ниже при умеренно выраженной (СКФ = 30–50 мл/мин) и в 5 раз ниже при тяжелой почечной недостаточности (СКФ менее 30 мл/мин).  $T_{1/2}$  при умеренно выраженной почечной недостаточности — 29 ч, а при тяжелой — 72 ч. У лиц старше 75 лет клиренс препарата замедляется в 1,2–1,4 раза. Таким образом, препарат нужно с осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых пациентов, при этом необходимо контролировать анти-Ха-активность. При СКФ менее 30 мл/мин препарат противопоказан.

Существенным недостатком фондапаринукса является отсутствие антидота. Способностью связываться с протамина сульфатом пентасахарид не обладает. Учитывая достаточно долгий период полужизни препарата, геморрагические осложнения при его применении могут представлять реальную угрозу для жизни пациента. В литературе имеются указания об эффективности рекомбинантного фактора VIIa для остановки кровотечений, развившихся на фоне

приема фондапаринукса [Weitz et al., 2004], однако этот гемостатический препарат доступен лишь в нескольких крупных центрах и может спровоцировать тромбозмобилические осложнения.

**Клиническое применение.** Возможности применения фондапаринукса для профилактики тромбозмобилических осложнений оценивались у пациентов, находящихся на лечении в травматологических, терапевтических и хирургических стационарах. Исследовалась эффективность и безопасность фондапаринукса для лечения венозных и артериальных тромбозов. В ортопедической практике достаточно часто применяется такое исследование, как венография, что позволяет в значительной степени объективизировать результаты исследований.

По результатам 3-й фазы исследований, в которых было показано снижение риска тромбозмобилических осложнений после обширных ортопедических операций на 55% по сравнению с эноксапаринном, фондапаринукс был разрешен к применению по этим показаниям [Weitz et al., 2004]. Препарат применяется подкожно в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки в течение 5–9 дней после операции. Первая доза вводится через 6 ч после операции при отсутствии противопоказаний. Однако у практикующих врачей фондапаринукс вызывает некоторые опасения в связи с полученными данными о достоверно более высоком риске кровотечений в послеоперационном периоде по сравнению с НМГ. При применении эпидуральной анестезии или выполнении спинномозговой пункции у пациентов, принимающих фондапаринукс, нельзя исключить возможность развития эпидуральных или спинальных гематом, которые могут приводить к длительному или постоянному параличу. Риск этого крайне редко встречающегося осложнения может несколько повышаться при послеоперационном использовании постоянных эпидуральных катетеров или одновременном использовании других препаратов, влияющих на систему гемостаза.

В 3-й фазе клинических испытаний была показана эффективность длительного применения фондапаринукса для профилактики тромбозмобилических осложнений после ортопедических операций. Фондапаринукс назначался в дозе 2,5 мг подкожно в течение 4 нед. в одной группе пациентов и в течение 7 дней во второй группе. По данным венографии частота тромбозов составила соответственно 1,4 и 35%, и, что важно, частота клинически выраженных тромбозов составила соответственно 0,3 и 2,7% (различия статистически достоверны). Это исследование еще раз подтверждает необходимость длительной антикоагулянтной профи-

лактики в послеоперационном периоде вследствие сохраняющегося состояния гиперкоагуляции.

По результатам крупных рандомизированных исследований MATISS DVT и MATISSE PE, фондапаринукс сравним по безопасности и эффективности с НГ и НМГ для лечения тромбоемболических осложнений в остром периоде [Buller et al., 2004; The MATISS investigators, 2003].

Интенсивно изучается применение фондапаринукса для профилактики и лечения артериальных тромбозов. Так, в недавнем исследовании OASIS-6 было показано, что применение фондапаринукса у пациентов с острым инфарктом миокарда в течение 8 дней позволяет снизить летальность и частоту повторных инфарктов без увеличения риска геморрагических осложнений [Yusuf et al., 2006].

**Применение во время беременности.** Испытаний препарата у беременных не проводилось. Фондапаринукс *in vivo* может проникать через плаценту; в пуповинной крови обнаруживается небольшое увеличение анти-Ха-активности [Weitz et al., 2005]. В литературе описано несколько случаев успешного применения фондапаринукса во время беременности при наличии противопоказаний к гепаринотерапии. При этом неблагоприятных эффектов со стороны матери и плода не выявлялось [Mazzolai et al., 2006; Wijesirivardana et al., 2006]. Отсутствуют данные о проникновении препарата в грудное молоко (согласно экспериментальным исследованиям на животных, в грудное молоко крыс фондапаринукс проникает).

### 15.3.3. Непрямой ингибитор фактора Ха: идрапаринукс

Идрапаринукс представляет собой более высокосульфатированное производное фондапаринукса. Препарат обладает большей аффинностью по отно-

шению к антитромбину III. Время полужизни идрапаринукса в плазме составляет примерно 130 ч, что сопоставимо со временем циркуляции антитромбина III. Идрапаринукс применяется подкожно 1 раз в неделю. Так же как и фондапаринукс, препарат выводится в неизменном виде через почки и не должен применяться у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Проведена 2-я фаза клинических испытаний по сравнению идрапаринукса (2,5; 5; 7,5 и 10 мг) с варфарином в течение 3 мес. для лечения венозных тромбоемболических осложнений. Хотя применение препарата в больших дозах вызывало увеличение геморрагических осложнений, в дозе 2,5 мг идрапаринукс сравним по эффективности и безопасности с варфарином [Persist Investigators, 2004]. Перспектива использования этого препарата весьма заманчива у пациентов, которым необходимо длительное применение антикоагулянтов: идрапаринукс не требует лабораторного контроля и применяется всего 1 раз в неделю. В дозе 2,5 мг в неделю идрапаринукс включен в 3-ю фазу клинических испытаний.

Основные отличия фондапаринукса и идрапаринукса обобщены в табл. 15.1.

### 15.3.4. Прямые ингибиторы фактора Ха

На сегодня разработан и запущен в клинические испытания целый ряд прямых ингибиторов фактора Ха, включая DX9065a, разаксабан, BMS-562247, BAY 59-7939, LY-51 и др. DX9065a применяется в виде внутривенных инфузий. Препарат прошел 1-ю фазу испытаний у пациентов с ИБС [Dyke et al., 2002]. Разаксабан — препарат для перорального применения, назначается 2 раза в день. Разаксабан был исследован во второй фазе клинических испытаний для профилактики тромбоемболических осложнений после ортопедических операций. Хотя данные венографии

Таблица 15.1

Сравнение свойств НМГ, фондапаринукса и идрапаринукса

Свойство	НМГ	Фондапаринукс	Идрапаринукс
Биодоступность	80–90%	100%	100%
Время полужизни, ч	4	17	80
Инактивация факторов свертывания	FXa и тромбин	FXa	FXa
Почечный клиренс	+	+	+
Связывание с PF4 тромбоцитов	+/-	-	-
Риск ГИТ	Низкий	-	-
Нейтрализация протамина сульфатом	Частичная	-	-



свидетельствуют о большей эффективности этого препарата по сравнению с эноксапарином, исследование было прервано досрочно в связи с увеличением частоты геморрагических осложнений [Weitz et al., 2004]. В настоящий момент исследуется более совершенное производное разаксабана — BMS-562247.

## 15.4. Модуляторы пути протеина С

### 15.4.1. Активированный протеин С

Активированный протеин С (дротрекогин  $\alpha$ ) оказывает антитромботическое действие путем ингибирования факторов Va и VIIIa, *in vitro* оказывает не прямое профибринолитическое действие благодаря подавлению синтеза и активности PAI-1 и TAFI. Кроме того, APC обладает противовоспалительным действием, обусловленным подавлением TNF- $\alpha$ , синтезируемого моноцитами и эндотелиальными клетками, блокированием адгезии лейкоцитов к селектинам, а также ограничением тромбин-индуцированной воспалительной реакции в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла.

В России препарат доступен с 2002 г. для лечения пациентов с критическими состояниями.

Эффективность активированного протеина С была показана в исследовании, включавшем 1690 пациентов с тяжелым сепсисом. Инфузия препарата в дозе 24 мкг/кг/ч в течение более 96 ч позволила снизить частоту смертельных исходов на 19% в течение 28 дней наблюдения [Bernard et al., 2001]. Риск геморрагических осложнений при терапии APC составляет 3,5%.

Лечение дротрекогином  $\alpha$  должно быть прекращено за 2 ч до хирургических вмешательств или других инвазивных процедур во избежание развития кровотечений. После обширных инвазивных процедур и хирургических операций лечение дротрекогином  $\alpha$  может быть возобновлено через 12 ч, а после несложных, менее инвазивных вмешательств возможно немедленное возобновление.

Возможность применения дротрекогина  $\alpha$  обсуждается у пациентов с катастрофическим антифосфолипидным синдромом [Vora et al., 2006]. Применение APC у пациентов с КАФС является патогенетически обоснованным, учитывая роль системного воспалительного ответа в формировании этого осложнения.

### 15.4.2. Протеин С

Хорошие результаты были получены при применении концентрата протеина С у пациентов с менин-

гикоккемией [White et al., 2000]. Однако патогенетически более обоснованным кажется применение именно активированного протеина С. Протеин С становится активным при взаимодействии с тромбомодулин. В условиях синдрома системного воспалительного ответа и тотальной эндотелиальной дисфункции экспрессия и содержание тромбомодулина на поверхности эндотелия значительно уменьшаются.

### 15.4.3. Растворимый тромбомодулин

Препарат представляет собой рекомбинантный внеклеточный домен тромбомодулина. Растворимый тромбомодулин связывается с тромбином, подавляя его прокоагулянтную активность. Инактивированный таким образом тромбин приобретает антикоагулянтные свойства, участвуя в активации протеина С. Теоретически препарат может применяться у пациентов с сепсисом, ДВС-синдромом. Препарат прошел 2-ю фазу клинических испытаний по профилактике тромбозмболических осложнений после ортопедических операций [Kearon et al., 2003]. Окончательные выводы об эффективности и безопасности препарата позволят сделать дальнейшие клинические испытания.

## 15.5. Препараты рекомбинантного антитромбина III

Концентраты АТ III используются для лечения наследственного и приобретенного дефицита антитромбина с 1980 г. АТ III является ключевым белком в фармакологической коррекции свертывания крови. Он не только является сильным ингибитором тромбина, но и в какой-то мере снижает активность факторов IXa, Xa, в меньшей степени плазмина и прекалликреина.

В настоящее время появилась возможность получения высокоочищенных белков в больших концентрациях. Для получения рекомбинантных факторов VIIIa, IXa уже давно используются клеточные культуры млекопитающих, однако несмотря на существенные технологические достижения, получение очищенного АТ III из культуры клеток млекопитающих связано с большими затратами, что, естественно, ограничивает промышленную разработку АТ III и нарушает соотношение цена/эффективность. Разработка метода модификации генома животных позволила существенно снизить затраты на производство рекомбинантного АТ III.

Технологию получения рекомбинантного АТ III можно представить следующим образом. На первом этапе человеческое клонированное ДНК, содержащее

последовательность гена АТ III, связывается с геном, кодирующим  $\beta$ -казеин молока козы. Получившийся ген (BC $\beta$ -трансен) вводят в ядро оплодотворенной яйцеклетки козы. Примерно 5–10% потомства будет носить этот ген. После интеграции гена в геном потомства, такой ген будет передаваться по наследству согласно законам Менделя, при наличии гена у особи он является доминантным, а молоко от этой особи будет содержать рекомбинантный антитромбин в высокой концентрации. После выделения и очистки такого АТ III получается высокоочищенный препарат.

По химическому строению рекомбинантный антитромбин идентичен человеческому. Основное отличие заключается в гликозилировании олигоманнозными остатками аспарагина 155. Кроме этого, рекомбинантный антитромбин высокофукозилирован и содержит меньшее количество остатков сиаловой кислоты.

Рекомбинантный АТ III обладает четырехкратной аффинностью к гепарину по сравнению с плазменным аналогом. Такое увеличение аффинности является прямым следствием изменения степени гликозилирования.

Нерекомбинантные препараты АТ III для заместительной терапии получают при использовании метода гепарин-аффинитивной хроматографии и последующей инактивацией при 60 °С в течение 10 ч. Этот процесс сопровождается вторичной гепарин-аффинитивной хроматографией.

Известно несколько препаратов для заместительной терапии дефицита АТ III: антатив, тромбэйт III.

Препарат эффективен как при наследственном, так и при приобретенном дефиците антитромбина III. У пациентов с наследственным дефицитом АТ III лечение тромбоэмболических осложнений с применением гепарина часто оказывается неэффективным, что связано с отсутствием точки приложения действия гепарина (его кофактора). При этом эффективно одновременное применение гепарина и концентратов АТ III. Однако у пациентов с наследственным дефицитом также эффективно лечение с применением только концентратов АТ III. Возможно и профилактическое применение концентратов АТ III у пациентов с наследственным дефицитом этого естественного антикоагулянта при возникновении дополнительных факторов риска тромбозов. Риск тромбоэмболических осложнений при дефиците антитромбина III значительно повышается при беременности. Таким пациенткам на протяжении всего гестационного процесса необходимо применение НМГ. Концентрат АТ III является препаратом выбора у больных с его

наследственным дефицитом в родах, а также в предоперативной тромбопрофилактике. Кроме того, появились первые сообщения об успешном применении концентрата АТ III при гестозах, ДВС-синдроме, т.е. при приобретенном дефиците [Patemoster et al., 2000]. Низкий уровень антитромбина обнаруживается у подавляющего большинства пациентов с ДВС-синдромом. Экспериментальные исследования показали, что ингибирование образования тромбина и внутрисосудистой коагуляции эффективно происходит при введении концентрата АТ III. Недавно С. Weidermann и соавт. (2006) показали, что применение АТ III у пациентов с тяжелым сепсисом позволяет улучшить выживаемость. Однако для полной характеристики использования концентрата антитромбина необходимо провести большие рандомизированные исследования.

Расчет дозы АТ III производится следующим образом:

$$\text{Необходимое количество АТ III, МЕ} = (\text{требуемый уровень антитромбина III} - \text{исходный уровень}) \times \text{масса тела, кг} / 1,4$$

Назначается препарат либо болюсно с интервалами в 4–6 ч, либо в виде постоянной внутривенной инфузии. Во время лечения необходимо контролировать содержание АТ III в плазме. При ДВС-синдроме обычно требуются гораздо большие дозы. Гепарин усиливает эффект антитромбина, поэтому при применении этих препаратов одновременно доза АТ III не должна превышать 500 МЕ/сут. При беременности препарат должен назначаться только по строгим показаниям (профилактика и лечение осложнений при наследственном дефиците АТ III, ДВС-синдром).

## 15.6. Прямые ингибиторы тромбина (ингибиторы образования фибрина)

К прямым ингибиторам тромбина относятся средства для парентерального применения: лепирудин (гирулог), аргатробан, бивалирудин. Лепирудин и аргатробан широко применяются для лечения ГИТ II, а бивалирудин зарегистрирован в качестве антикоагулянта при чрескожных коронарных вмешательствах. Ксимелагатран и его пролекарство мелагатран и дабигатрана этексилат являются первыми ингибиторами тромбина для перорального применения. Прямые ингибиторы тромбина обладают рядом преимуществ по сравнению с непрямыми ингибиторами: предсказуемый антикоагулянтный эффект, отсутствие связы-

вания с белками крови, отсутствие взаимодействия с PF4 и, следовательно, отсутствие риска ГИТ. Среди прямых ингибиторов тромбина в России зарегистрированы только ксимеллагатран и меллагатран.

### 15.6.1. Парентеральные ингибиторы тромбина (лепирудин, бивалирудин, аргатробан)

**История создания.** С античных времен известно, что медицинские пиявки (*Hirudo medicinalis*) могут препятствовать свертыванию крови. После того как пиявка отпадала, оставленная ею рана продолжала кровоточить. Значительно позже, в 1884 г., John V. Naugraft, сотрудник фармакологической лаборатории Smiedeberg в Страсбурге, впервые продемонстрировал, что медицинские пиявки содержат специфическую субстанцию с антикоагулянтными свойствами, которая необходима пиявкам для поддержания жидкого состояния крови. В 1904–1905 гг. был получен активный экстракт из голов пиявок, который получил название «гирудин». Следует отметить, что до открытия гепарина это был единственный препарат для предупреждения свертывания крови. Полученный из пиявок экстракт содержал минимальное количество активной субстанции, а химическая природа субстанции все еще была не ясна, существующие же концепции антикоагулянтного механизма были ошибочными. Попытки изолировать антикоагулянтный агент и охарактеризовать точку его приложения увенчались успехом только благодаря достижениям в области биохимии свертывания крови. В 1950 г. из слюны пиявок *Hirudo medicinalis* впервые была изолирована антикоагулянтная субстанция — гирудин — из перифарингеальных желез. Она была охарактеризована как специфический ингибитор тромбина с полипептидной структурой из 65 аминокислот и  $M_r = 7000$  Да. С этого момента стали возможными дальнейшие исследования по применению препарата. Гирудин стал использоваться для диагностических целей в гемостазиологии. В последующие годы процедура выделения и очищения гирудина была модифицирована, в результате был проведен полный анализ аминокислот, составляющих гирудин. Вследствие отчетливо выраженного и специфического антитромботического эффекта гирудин является препаратом высокого качества, кроме того он фармакологически инертен и хорошо переносится (высокая толерантность). Позднее были изучены вторичная и третичная структуры гирудина. Исследования кристаллографической структуры гирудин-тромбинового комплекса

выявили энзим-ингибиторное взаимодействие на молекулярном уровне и подтвердили высокую аффинность и специфичность ингибитора. Молекулярная структура гирудина и его физико-химические характеристики были открыты в 1986 г. Nagwey и соавт. Характерной особенностью нативного гирудина является наличие трех дисульфидных мостиков в структуре полипептидной цепи. Несмотря на небольшие отличия в аминокислотной последовательности изоформ нативного гирудина, все они обладают схожей антикоагулянтной активностью.

С момента выделения нативного гирудина из пиявок появился и ряд сложностей. Во-первых, пиявки существуют в природе в ограниченном количестве, а для выделения достаточных количеств гирудина необходимы большие количества сырья. Следовательно, получить гирудин в достаточных количествах для терапевтических нужд не представлялось возможным, в связи с этим препараты нативного гирудина должны были иметь и высокую стоимость. Учитывая изложенные выше обстоятельства, возникла необходимость разработки синтетических аналогов гирудина.

Поскольку гирудин имеет довольно простую протеиновую природу, создание рекомбинантного синтетического гирудина (лепирудин, бивалирудин) не представило особой трудности. Рекомбинантный продукт проявил физико-химические и биохимические свойства, идентичные таковым нативного гирудина. Его структура отличается от структуры нативного гирудина отсутствием сульфатной группы у тирозина 63. Аффинность рекомбинантного гирудина к тромбину в 10 раз меньше, чем у нативной молекулы.

**Механизм действия.** Гирудин специфически и необратимо связывается с тромбином, образуя 1:1 молярный комплекс, и нейтрализует его энзиматическую активность. Лепирудин является бивалентным (ингибирует как активный сайт тромбина, так и сайт связывания фибриногена) необратимым ингибитором тромбина. После внутривенной инъекции гирудин проявляет немедленный антикоагулянтный эффект, что отражается на значениях АЧТВ и тромбинового времени в виде их удлинения. Целый ряд свойств гирудина predeterminedil дальнейшую разработку его синтетических аналогов.

1. Гирудин прямо ингибирует тромбин, т.е. без взаимодействия с кофактором.
2. Он не нейтрализуется другими физиологическими ингибиторами.
3. В отличие от гепарина, он ингибирует тромбин в составе сгустка, что чрезвычайно важно при терапии тромбоза.

Таблица 15.2

**Сравнительная оценка антитромботического/геморрагического эффектов прямых  
и непрямых ингибиторов тромбина**

НГ	НМГ	Прямые ингибиторы тромбина
Ингибирует в одинаковой степени тромбин и FVII, в меньшей степени FIX и FXI	Ингибирует в основном FXa, в некоторой степени тромбин	Специфические эффективные ингибиторы тромбина
АТ III-зависимый	АТ III-зависимый	АТ III-независимы
Нейтрализуется гепариназой, различными белками плазмы, PF4 и эндотелием	Нейтрализуется гепариназой, слабое связывание с эндотелием	Нейтрализуются гепариназой, эндотелием, макрофагами, фибрин-мономерами и протеинами плазмы
Не инактивирует связанный со сгустком тромбин и FVII	Не инактивирует связанный со сгустком тромбин и FVII	Инактивируют связанный со сгустком тромбин
Ингибирует функцию тромбоцитов	Ингибирует функцию тромбоцитов	Предотвращают тромбин-индуцированную агрегацию, но не влияют на другие тромбоцитарные агонисты
Индукцированная тромбоцитопения не редка	Может индуцировать тромбоцитопению (редко)	Не индуцируют тромбоцитопению
Биодоступность после п/к инъекций 30%	Биодоступность после п/к инъекций более 90%	Биодоступность после п/к инъекции 85%
Плохой доза—эффект ответ	Хороший доза—эффект ответ	Хороший доза—эффект ответ
Транзиторное увеличение энзимов печени характерно	Возможно транзиторное увеличение энзимов печени	Не токсичны для печени
Увеличивает сосудистую проницаемость	Не увеличивает сосудистую проницаемость	Не увеличивают сосудистую проницаемость

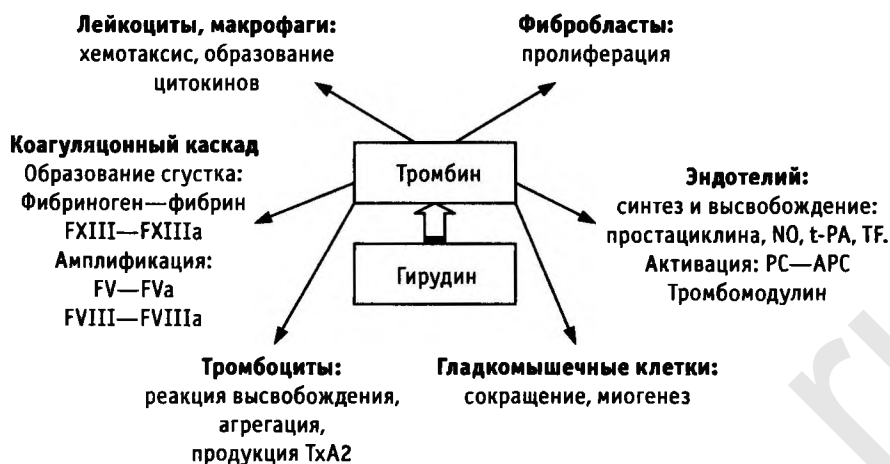
Учитывая перечисленные выше свойства гирудина, следует отметить и отличия его от НМГ (табл. 15.2). В отличие от гепарина и НМГ, он не нуждается в присутствии кофактора АТ III. Гепарин и НМГ иммуногенны, так как могут образовывать комплексы с PF4 и быть причиной ГИТ II. Кроме того, в отличие от НГ и НМГ, гирудин способен ингибировать, как уже указывалось, связанный со сгустком тромбин. К специфическим «недостаткам» гирудина относится потенциальная предрасположенность к геморрагиям из-за способности прямо ингибировать тромбин и тем самым — тромбин-индуцированную активацию тромбоцитов.

По последним данным, гирудин не проникает через гематоэнцефалический барьер, но обнаружен слабый переход через плаценту. Гирудин фармакологически инертен и хорошо переносится *in vivo*.

Антикоагулянтный механизм действия гирудина связан с прямым ингибированием тромбина (в том числе в составе сгустка), при этом энзиматическая активность тромбина подавляется. Таким образом, гирудин не только предотвращает фибриногенообразование и, соответственно, формирование фибринового

сгустка, но также тормозит другие катализируемые тромбином гемостатические реакции (рис. 15.2), такие как активация факторов свертывания V, VIII и XIII, тромбин-индуцированная агрегация тромбоцитов и реакция высвобождения. Поэтому мгновенная ингибиция даже начальных малых количеств тромбина, образующегося в результате активации системы коагуляции, прерывает положительную обратную связь активации протромбина, что в нормальных условиях способствует акцелерации тромбина и тем самым значительно замедляет тромбинообразование. Более того, важным эффектом является и то, что тромбин в комплексе с гирудином не способен связываться с АТ III, что можно отнести к «щадающему» в отношении важнейшего естественного антикоагулянта эффекту гирудина.

В зависимости от концентрации гирудина в крови коагуляция замедляется или полностью ингибируется. Влияние гирудина на глобальные общеоценочные лабораторные тесты не зависит от того, какой коагуляционный механизм преобладает: активация внутреннего пути (АЧТВ), внешнего пути (ПВ) или прямая активация тромбина (ТВ).



**Рис. 15.2.** Ингибирование гемостатических и негемостатических эффектов тромбина гирудином

Важно отметить, что после связывания с гирудином тромбин теряет свое «активирующее» действие на тромбоциты, тем самым на фоне терапии гирудином предотвращается тромбин-индуцированная агрегация тромбоцитов и реакция высвобождения и выброса частиц с высокой прокоагулянтной активностью. Более того, гирудин ингибирует тромбин-индуцированную стабилизацию тромбоцитарных агрегатов в процессе фибринообразования и перекрестного связывания фибрина.

Поскольку аффинность тромбина к своим рецепторам на поверхности мембран тромбоцитов выше, чем к субстрату — фибриногену, то, соответственно, и для ингибиции активации тромбоцитов необходимы большие концентрации гирудина, чем для ингибиции свертывания.

Интересно отметить, что реакции тромбоцитов на агрегирующие субстанции (агонисты) различаются в гирудинизированной и цитратной плазме, особенно в отношении высвобождения серотонина и тромбоксана.

Особый интерес представляет влияние гирудина на взаимодействие тромбина и эндотелия. Гирудин ингибирует тромбин-индуцированный синтез и высвобождение некоторых медиаторов. При этом возможно снижение активации протеина C, поскольку тромбин связывается с тромбомодулином.

Тромбин является агонистом различных проявлений клеточной активности. После комплексообразования с гирудином тромбин лишается своих клеточных «негемостатических» эффектов, так же как пролиферация фибробластов, сокращение и митогенез гладкомышечных и нервных клеток. Гирудин способен ингибировать вазоконстрикторное действие

тромбина в деэндотелизированных сосудах и тем самым может ингибировать тромбогенез.

К практическим недостаткам препарата относится и отсутствие антидота. Кроме того, примерно в 40% случаев при применении гирудина наблюдается образование специфических антител. Повторное введение препарата не рекомендуется, так как при этом риск анафилактических реакций из-за предшествующей сенсибилизации составляет 0,16% [Greinacher et al., 2003].

Основной подход в разработке оптимального антидота гирудина фокусируется на нейтрализации (связывании) молекул гирудина. Некоагулянтные формы тромбина —  $\gamma$ -тромбин, комплекс тромбин— $\alpha_2$ -макрोगлобулин и мезотромбин, которые подвергаются быстрой аутокаталитической конверсии в тромбин, в некоторой степени нейтрализуют гирудин. Экспериментальные исследования демонстрируют, что для образования гирудин-тромбинового комплекса в этих ситуациях нет необходимости в наличии каталитических сайтов различных форм «некоагулянтного» тромбина: гирудин способен связываться с «сайт-блокированным» тромбином. В настоящее время рассматриваются возможности применения моно/поликлональных антител к гирудину в качестве антидотов. Однако в широкой практике, помимо указанных выше антидотов, чаще могут применяться дополнительные методы нейтрализации гирудина (табл. 15.3).

Следует отметить, что, учитывая быстрый клиренс гирудина через почки, часто специальный антидот не требуется. В случаях нарушения выведения (почечная недостаточность) можно применять такие методы, как гемодиализ.

Таблица 15.3

## Дополнительные методы нейтрализации гирудина в крови

Метод	Принцип метода
Гемодиализ	Выведение гирудина при перфузии
Гемосорбция Иммуносорбция	Адсорбция гирудина на иммобилизованном тромбине или антигирудиновых антителах
Обменная трансфузия	Снижение концентрации гирудина
Плазмаферез Заместительная терапия	Удаление плазмы, содержащей гирудин
Концентрат активированного протромбинового комплекса Рекомбинантный фактор VII	Нейтрализация гирудина генерируемым тромбином

**Фармакологические свойства** рекомбинантного гирудина весьма схожи с таковыми нативного гирудина. Это относится и к фармакодинамике, и к фармакокинетике. При подкожном назначении пиковые уровни в плазме достигаются через 1–2 ч, период полувыведения составляет 6–8 ч. Уровень абсорбции составляет 75%. После назначения терапевтических доз гирудина с интервалом 8 ч кумулятивный эффект не наблюдается.

Большая часть препарата выводится из организма в неизменной форме через почки благодаря клубочковой фильтрации, что доказывает стабильность гирудина в крови и отсутствие его метаболизма в организме. Время его полувыведения составляет 60–100 мин и зависит от почечного клиренса. У пациентов с почечной недостаточностью фазы выведения пролонгируются. Следовательно, гирудин не следует применять при почечной недостаточности.

Время полужизни может значительно удлиниться при конъюгации гирудина с молекулами с большой молекулярной массой, такими как полиэтиленгликоль (PEG). Например, PEG—гирудин имеет время полужизни 5–9 ч. Другой синтетический гирудин, гирулог, имеет более короткое время полужизни (около 36 мин), и его клиренс зависит от метаболизма в печени.

Клиническая привлекательность рекомбинантного гирудина обусловлена целым рядом факторов, связанных с его фармакодинамикой и фармакокинетикой.

**Фармакологические характеристики рекомбинантного гирудина**

1. Высокоэффективный антикоагулянт, не требующий наличия эндогенного кофактора.
2. Фармакодинамически инертен, не действует на тромбоциты, протеины плазмы или ферменты, единственная мишень — тромбин.

3. Высокая биодоступность при подкожном введении, дозозависимый относительно длительный период полувыведения.
4. Не подвергается эндогенной модификации, не метаболизируется в печени. В активной форме выводится с мочой, не кумулируется в органах.
5. Не вызывает клинически выраженных нарушений свертывания (кровоточивости) в антитромботически активных дозировках.
6. Слабоиммуногенен.
7. Эффективен у пациентов с дефицитом АТ III. Может применяться у пациентов с тромбоцитопатией или тромбоцитопенией.
8. Легко воспроизводимые методы контроля терапии — АЧТВ или тромбиновое время.

**Клиническое применение.** Внедрение гирудина и его аналогов в клиническую практику сопряжено с рядом проблем, и дальнейшие клинические исследования должны определить специфические показания для назначения гирудина и его аналогов и их дозировки. В настоящее время показаниями к применению этих ингибиторов тромбина являются гепарин-индуцированные тромбоцитопения и тромбоз (ГИТ II) и кардиохирургические вмешательства с использованием искусственного кровообращения. Дополнительно гирудин может использоваться для расширения антитромботических возможностей других антикоагулянтов или тромболитиков, особенно при тромболитической терапии инфарктов миокарда. Главная цель, которая при этом преследуется, — ингибция тромбина, который выделяется из фибриновой сети при тромболлизе, так как выделение энзиматически активного тромбина под действием тромболитиков обуславливает раннюю реокклюзию коронарных сосудов после первично успешного их применения. Другой областью применения гирудина может стать

производство катетеров, гемодиализных единиц и пр. с атромбогенной поверхностью. Это чрезвычайно важно, особенно для пациентов с ГИТ II в анамнезе.

Проводились исследования по применению лепирудина у пациентов с нестабильной стенокардией, по использованию препарата для профилактики и лечения венозных тромбозов.

По данным исследований OASIS-1 и OASIS-2, у пациентов со стабильной стенокардией применение лепирудина в виде внутривенных инфузий в течение 72 ч позволяло достоверно снизить летальность и частоту развития инфаркта миокарда по сравнению с НГ. Однако статистически достоверные различия выявлялись только в течение первого месяца наблюдения, а риск тяжелых геморрагических осложнений был больше в группе, где применялся гирудин (1,2% в группе лепирудина и 0,7% в группе гепарина). Исходя из полученных данных, профилактическое применение лепирудина у пациентов с нестабильной стенокардией не было рекомендовано.

По данным исследований GUSTO-III и TIMI-9B, лепирудин является эффективным препаратом при применении совместно с тромболитической терапией у пациентов с острым инфарктом миокарда. При применении лепирудина в течение 30 дней после инфаркта миокарда риск смерти на 10% меньше, чем при применении гепарина. Однако неясным остается вопрос о сохранении защитного эффекта лепирудина в течение более длительного времени. В результате в качестве дополнительной терапии к тромболитикам лепирудин не был зарегистрирован у пациентов с инфарктом миокарда. Несмотря на некоторые преимущества лепирудина у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, узкая терапевтическая широта и повышение риска кровотечений не позволяют широко использовать данный препарат у этой группы пациентов.

Активно изучается возможность применения лепирудина для профилактики тромбоземболических осложнений. По данным исследований 3-й фазы, лепирудин является более эффективным и таким же безопасным в отношении геморрагических осложнений по сравнению с НГ и НМГ для профилактики ВТЭ у пациентов после ортопедических операций [Eriksson et al., 1997]. Большая эффективность гепарина по сравнению с постоянной инфузией гепарина для лечения ВТЭ была показана во 2-й фазе клинических испытаний [Schiele et al., 1997], однако дальнейших исследований по применению гирудина для лечения ВТЭ не проводилось.

Весьма перспективным препаратом является *бивалирудин (гирулог)*. Он представляет собой синтетический полипептид, состоящий из 20 аминокислотных остатков. N-концевая последовательность молекулы бивалирудина (D-Phe-Pro-Arg-Pro) взаимодействует с активным центром тромбина. Однако тромбин обладает способностью расщеплять связь Pro-Arg в молекуле бивалирудина, что делает антитромбиновый эффект препарата обратимым. Поэтому бивалирудин может быть более безопасным по сравнению с гирудином в отношении геморрагических осложнений. Время полужизни в плазме крови составляет 25 мин после внутривенной инъекции. Бивалирудин обладает такой же эффективностью, как и гепарин, вызывает меньше геморрагических осложнений при чрескожных коронарных вмешательствах и позволяет снизить частоту летальных исходов при применении одновременно с тромболитической терапией у пациентов с инфарктом миокарда [Weitz et al., 2004].

*Аргатробан* является высокоселективным обратимым ингибитором активного сайта тромбина. Путь введения препарата — парентеральный, время полужизни в плазме составляет 45 мин. Препарат метаболизируется в основном в печени и должен с осторожностью применяться у пациентов с печеночной недостаточностью. В США аргатробан зарегистрирован для лечения гепарин-индуцированной тромбоцитопении и в качестве альтернативного гепарину антикоагулянта при ангиопластике. Проводятся исследования по применению препарата при остром инфаркте миокарда в сочетании с тромболитиками, при нестабильной стенокардии. Методом контроля терапии является АЧТВ. Аргатробан значительно влияет на МНО, поэтому у пациентов с ГИТ могут возникать трудности при переходе с аргатробана на варфарин.

Тем не менее следует отметить, что после отмены гирудина и его аналогов может иметь место протромботический ребаунд-эффект, который проявляется резким повышением в плазме ТАТ и F1+2, а в ряде случаев — тромбозами. Ребаунд-эффект может быть связан с резким повышением уровня предшественников тромбина — факторов свертывания, поскольку гирудин ингибирует исключительно тромбин. После же отмены прямого ингибитора тромбина начинается образование больших количеств тромбина из предшественников. Однако ребаунд-эффект чаще имеет место после применения больших доз гирудина и его аналогов. Поэтому применение прямых ингибиторов тромбина — гирудина и его аналогов — требует



контроля эффективности и безопасности (АЧТВ, ТВ, FАТ, F1+2, D-димер).

### 15.6.2. Пероральные ингибиторы тромбина (ксимелагатран, мелагатран, дебигатрана этексилат)

Ксимелагатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина. Препарат ингибирует как свободный, так и связанный с фибрином тромбин, а также тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов. После приема внутрь подвергается метаболизму с образованием активного мелагатрана.

**Фармакокинетика.** Огромным преимуществом ксимелагатрана является возможность перорального применения. Ксимелагатран является единственным доступным пероральным ингибитором тромбина. Время полужизни препарата составляет 3–4 ч, принимают его 2 раза в день. Преимуществом ксимелагатрана является предсказуемый антикоагулянтный эффект, вследствие чего контроль антикоагуляции не требуется.

После перорального приема быстро всасывается и метаболизируется в мелагатран путем дезэтерификации эстеразами и восстановления. Биодоступность мелагатрана составляет 23% и не зависит от приема пищи. Время полужизни препарата после перорального применения ксимелагатрана больше, чем после п/к введения мелагатрана, из-за большего (примерно в 2 раза) объема распределения последнего (около 30–40 л). В связи с большей липофильностью ксимелагатрана, он распределяется в недоступные для мелагатрана ткани, где происходит его метаболизм с образованием мелагатрана, что приводит к большему объему распределения последнего. Связь мелагатрана с белками — менее 15%. Мелагатран не подвергается дальнейшему метаболизму и в основном выводится в неизменном виде с мочой со скоростью, пропорциональной клубочковой фильтрации, что нужно учитывать у пациентов с почечной недостаточностью (препарат противопоказан при клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин).

**Клиническое применение.** Оценка эффективности ксимелагатрана проводилась у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (пациенты, подвергающиеся ортопедическим операциям), кроме того, возможности применения ксимелагатрана изучались для лечения тромбоэмболических осложнений, профилактики ВТЭ у пациентов с фибрилляцией предсердий, вторичной профилактики инфаркта миокарда.

Исследования, посвященные применению ксимелагатрана для профилактики ВТЭ при проведении ортопедических вмешательств, свидетельствуют о том, что ксимелагатран (24 мг 2 раза в день) является более эффективным, чем эноксапарин (40 мг/сут), однако вызывает больший риск кровотечений [Eriksson et al., 2002]. Однако в данном исследовании непосредственно перед операцией и вечером после нее подкожно назначался мелагатран (в дозе 2 мг и 3 мг соответственно). В исследовании, проведенном в США, где в основном используется спинальная анестезия, мелагатран не назначался. Результаты оказались следующими: ксимелагатран сравним по безопасности с эноксапарином, но менее эффективен по сравнению с ним для профилактики ВТЭ при ортопедических операциях [Collwell et al., 2001]. В этом же исследовании было показано, что ксимелагатран сходен по эффективности и безопасности с варфарином. Учитывая, что ксимелагатран можно принимать перорально при отсутствии лабораторного контроля, использование этого препарата кажется весьма заманчивым у пациентов, которым необходима длительная, иногда пожизненная антикоагулянтная терапия.

Показана также эффективность и безопасность применения ксимелагатрана после эпизода ВТЭ в течение 6 мес. (36 мг 2 раза в день) по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в день с переходом на варфарин с поддержанием МНО на уровне 2,0–3,0) [Huisman et al., 2003].

Таким образом, на сегодня выработаны режимы назначения ксимелагатрана. В послеоперационном периоде терапию начинают на следующий день после вмешательства в дозе 24 мг 2 раза в день в среднем в течение 10 дней. В послеоперационном периоде возможно назначение мелагатрана подкожно, а потом переход на пероральный прием ксимелагатрана. Между приемом НГ/НМГ и ксимелагатрана перерыв должен составлять не менее 12 ч. Опыта перевода пациентов с непрямых антикоагулянтов на ксимелагатран и наоборот еще не хватает, поэтому при необходимости такое переключение терапии должно осуществляться с использованием промежуточного этапа — применения НГ или НМГ. Продолжать совместное введение гепарина/НМГ и антагонистов витамина К необходимо до тех пор, пока не будет достигнуто стабильных значений МНО.

Частота рецидивов тромбоэмболических осложнений достигает 7–10%; профилактическое применение варфарина позволяет уменьшить риск тромбозов, однако ценой повышения риска кровотечений, частота которых составляет 1–3% в год. Кроме того,

терапия варфарином требует регулярного контроля степени антикоагуляции, а на его клинический эффект оказывают влияние многие факторы, включая продукты питания и целый ряд лекарственных препаратов. Таким образом, применение ксимелагатрана для вторичной профилактики ВТЭ кажется весьма перспективным. Кроме того, необходимы исследования по безопасности и эффективности ксимелагатрана у пациентов с опухолевыми заболеваниями и АФС, которые нуждаются в длительной антикоагулянтной терапии. Другим важным вопросом является возможность применения ксимелагатрана у пациентов с искусственными клапанами сердца, которые нуждаются в пожизненном применении антикоагулянтов. Этот вопрос особенно важен потому, что, несмотря на многочисленные исследования, ни один из применяемых антикоагулянтных препаратов у беременных с искусственными клапанами сердца не может обеспечить 100% защиты от тромбоземболических осложнений, кроме того, применение варфарина может неблагоприятно влиять на плод и быть сопряжено с риском геморрагических осложнений как матери, так и плода, особенно в III триместре беременности и в раннем послеродовом периоде. Клинических данных по безопасности применения ксимелагатрана у человека при беременности нет. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность при дозах, вызывающих кровотечение у матери. Препарат не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Мелагатран выделяется с грудным молоком в незначительном количестве. При применении препарата рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

**Побочное действие.** Наиболее серьезным побочным эффектом ксимелагатрана, ограничивающим его применение, является повышение уровня печеночных ферментов. Уровень аминотрансфераз повышается у 4–10% пациентов [Weitz et al., 2004]. Повышение уровня печеночных ферментов в большинстве случаев протекает бессимптомно и является обратимым даже при продолжении терапии. В большинстве случаев данное осложнение развивается при длительной терапии ксимелагатраном (сроком от 6 нед. до 4 мес.). Для сравнения повышение уровня печеночных ферментов наблюдается у 4–8% пациентов при применении НГ/НМГ и у 1% пациентов при лечении варфарином. Несмотря на то что гиперферментемия при применении ксимелагатрана, вероятнее всего, имеет доброкачественную природу, необходимы дальнейшие

исследования по этому вопросу. Возможным выходом из ситуации является контроль уровня трансаминаз в начале лечения ксимелагатраном, подобно тому, как это делается при терапии статинами. При изменении показателей возможно прерывание терапии или более частый контроль функции печени.

Активно изучается еще один новый пероральный ингибитор тромбина — дебигатрана этексилат. Как и ксимелагатран, дебигатрана этексилат подвергается метаболизму с образованием активного продукта. Пиковый уровень препарата достигается через 2 ч после применения. Фармакокинетические свойства дебигатрана этексилата позволяют применять его 1 раз в день. Продолжается активное изучение препарата.

Таким образом, возможно уже скоро будут зарегистрированы альтернативные варфарину препараты, превосходящие его по безопасности и более удобные в применении.

## 15.7. Модуляторы эндогенной фибринолитической активности

Данная группа препаратов находится на ранних стадиях клинических испытаний, однако их изучение весьма интересно с точки зрения влияния на различные этапы коагуляционного каскада.

### 15.7.1. Ингибиторы PAI-1

Ингибитор активатора плазминогена является основным естественным ингибитором t-PA и u-PA. Таким образом, блокирование PAI-1 позволит добиться активации фибринолиза. Это возможно либо за счет нарушения экспрессии гена PAI-1, либо за счет снижения активности PAI-1. Например, синтез PAI-1 подавляют фибраты, однако эффект этих препаратов не избирателен. Описан ряд веществ, обладающих способностью блокировать активность PAI-1. Так, антитромботическая активность низкомолекулярного ингибитора PAI-1 была показана в эксперименте на животных [Friderich et al., 1997].

### 15.7.2. Ингибиторы TAFI

Тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (TAFI) отщепляет лизиновые остатки от фибрина, что уменьшает связывание последнего с плазминогеном/плазмином и приводит к торможению фибринолиза. В исследованиях на животных применение ингибиторов TAFI позволяет добиться активации тромболитических процессов [Schneider et al., 2005]. Однако

при применении ингибиторов TAFI наблюдается парадоксальный эффект: в низких дозах препарат стимулирует активность TAFI. Возможно, этот эффект обусловлен конформационными изменениями активной области TAFI. Если такое свойство присуще всем ингибиторам TAFI, возникнут значительные трудности с подбором дозы препаратов.

### 15.7.3. Ингибиторы фактора XIIIa

Фактор XIIIa способствует образованию дополнительных связей между молекулами фибрина и образованию полимеров фибрина, менее чувствительных к деградации под действием пламина. Таким образом, ингибиторы фактора XIIIa обладают способностью потенцировать процессы лизиса тромбов. Был получен специфический ингибитор фактора XIIIa — тридегин — пептид, выделенный из гигантской пиявки *Haementeria ghilianti*, а также дестабилаза — фермент, выделенный из пиявок, способный разрушать связи в полимерных молекулах фибрина. Планируется исследование этих препаратов на людях.

## Литература

Abraham E., Reinhart K., Opal S. et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial // JAMA. — 2003. — V. 290. — P. 238–247.

Abraham E., Reinhart K., Svoboda P. et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study // Crit. Care Med. — 2001. — V. 29. — P. 2081–2089.

Anonymous. Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a pilot study. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators // Circulation. — 1997. — V. 96. — P. 769–777.

Anonymous. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators // Lancet. — 1999. — V. 353 (9151). — P. 429–438.

Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // N. Engl. J. Med. — 2001. — V. 344. — P. 699–709.

Boneu B., Necciari J., Cariou R. et al. Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/ORG31540) with high affinity to antithrombin III in man // J. Thromb. Haemost. — 1995. — V. 74. — P. 1468–1473.

Buller H.R., Davidson B.L., Decousus H. et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial // Ann. Intern. Med. — 2004. — V. 140. — P. 867–873.

Cappello M., Vlasuk G.P., Bergum P.W. et al. Ancylostoma caninum anticoagulant peptide: a hookworm-derived inhibitor of human coagulation factor Xa // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1995. — V. 92. — P. 6152–6156.

Collwell C.W., Berkowitz S.D., Davidson B.L. et al. Randomized, double-blind, comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, and enoxaparin to prevent venous thromboembolism after total hip arthroplasty [abstract] // Blood. — 2001. — V. 98. — P. 2952.

Dyke C.K., Becker R.C., Kleiman N.S. et al. First experience with direct factor Xa inhibition in patients with stable coronary disease: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation // Circulation. — 2002. — V. 105. — P. 2385–2391.

Efird L.E., Kockler D.R. Fondaparinux for thrombotic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia // Ann. Pharmacother. — 2006. — V. 40 (7–8). — P. 1383–1387.

Eriksson B.I., Agnelli G., Cohen A.T. et al. The oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, and its subcutaneous form melagatran, compared with enoxaparin for prophylaxis of venous thromboembolism in total hip or total knee replacement: the EXPRESS study [abstract] // Blood. — 2002. — V. 100. — P. 299.

Eriksson B.I., Bergqvist D., Kalebo P. et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial // Lancet. — 2002. — V. 360. — P. 1441–1447.

Eriksson B.I., Ekman S., Lindbratt S. et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin: results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement // J. Bone Joint Surg. Amer. — 1997. — V. 79. — P. 326–333.

Eriksson B.I., Lassen M.R. Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study // Arch. Intern. Med. — 2003. — V. 163. — P. 1337–1342.

Eriksson B.I., Wille-Jørgensen P., Kalebo P. et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-

weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337. — P. 1329–1335.

*Friederich P., Levi M., Biemond B. et al.* Low-molecularweight inhibitor of PAI-1 (XR5118) promotes endogenous fibrinolysis and reduces postthrombolysis thrombus growth in rabbits // *Circulation.* — 1997. — V. 96. — P. 916–921.

*Greinacher A., Lubenow N., Eichler P.* Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia // *Circulation.* — 2003. — V. 108 (17). — P. 2062–2065.

*Huisman M.V.* The THRIVE Investigators. Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with current standard therapy for acute symptomatic deep vein thrombosis, with or without pulmonary embolism: a randomized, double-blind, multinational study [abstract] // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — V. 1 (Suppl.). — P. OC003.

*Kearon C., Comp C., Douketis D. et al.* A dose-response study of a recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) for prevention of venous thromboembolism after unilateral total hip replacement [abstract] // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — V. 1 (Suppl.). — P. OC330.

*Lee A., Agnelli G., Buller H. et al.* Dose-response study of recombinant factor VIIa/tissue factor inhibitor recombinant nematode anticoagulant protein c2 in prevention of postoperative venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement // *Circulation.* — 2001. — V. 104. — P. 74–78.

*Lincoff A.M.* First clinical investigation of a tissue-factor inhibitor administered during percutaneous coronary revascularization: a randomized, double-blinded, dose-escalation trial-assessing safety and efficacy of FFR-FVIIa in percutaneous transluminal coronary angioplasty (ASIS) trial // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2000. — V. 36. — P. 312.

*Mazzolai L., Hohlfeld P., Spertini F. et al.* Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy // *Blood.* — 2006. — V. 108 (5). — P. 1569–1570.

*Paternoster D.M., de Fusco D., Tambuscio B.* Treatment with antithrombin III (AT III) concentrate in pre-eclampsia // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2000. — V. 71 (2). — P. 175–176.

Persist Investigators. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis: a phase II evaluation // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — V. 2. — P. 47–53.

*Schiele F., Lindgaerde F., Eriksson H. et al.* Subcutaneous recombinant hirudin (HBW 023) versus intravenous sodium heparin in treatment of established acute deep vein thrombosis of the legs: a multicentre prospective dose-ranging randomized trial; International Multicentre Hirudin Study Group // *J. Thromb. Haemost.* — 1997. — V. 77. — P. 834–838.

*Schneider M., Nesheim M.* Reversible inhibitors of TAFIa can both promote and inhibit fibrinolysis // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — V. 1. — P. 147–154.

The MATISSE Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 349. — P. 1695–1702.

*Vora S.K., Asherson R.A., Erkan D.* Catastrophic antiphospholipid syndrome // *J. Intensive Care Med.* — 2006. — V. 21 (3). — P. 144–159.

*Weitz J.I., Bates S.M.* New anticoagulants // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3 (8). — P. 1843–1853.

*Weitz J.I., Hirsh J., Samama M.M.* New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 265S–286S.

*White B., Livingstone W., Murphy C. et al.* An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococemia // *Blood.* — 2000. — V. 96. — P. 3719–3724.

*Wiedermann C.J., Hoffmann J.N., Juers M. et al.* KyberSept Investigators. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety // *Crit. Care Med.* — 2006. — V. 34 (2). — P. 285–292.

*Wijesiriwardana A., Lees D.A., Lush C.* Fondaparinux as anticoagulant in a pregnant woman with heparin allergy // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* — 2006. — V. 17 (2). — P. 147–149.

*Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al.* OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial // *JAMA.* — 2006. — V. 295 (13). — P. 1519–1530.

## 15.8. Прямые оральные антикоагулянты

В настоящее время в Европе и Соединенных Штатах зарегистрированы несколько прямых оральных антикоагулянтов (DOACs — Direct Oral Anticoagulants): апиксабан [1, 2], ривароксабан [3, 4] и дабигатран этексилат [5, 6], которые применяются для профилактики и лечения различных тромбоземболических

## Краткое изложение фармакокинетических и фармакодинамических характеристик оральных антикоагулянтов прямого действия

Анти-коагулянт	Мишень	Утвержденные показания*	Начало действия (tmax, ч)	T <sub>1/2</sub> , ч	Смещение действия, ч	Способ выделения	Влияние пищи	Взаимодействие лекарств	Корректировка дозы
Апиксабан	Фактор Ха	VTЭ профилактика у пациентов, перенесших селективную операцию по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава (2,5 мг два раза в день) * Профилактика инсульта/системной эмболии у больных с неклапанной мерцательной аритмией (5 мг два раза в день)	3–4	~12	24–48	Гепатобилиарный: 73% Активной почечной секреции: 27%	Нет	Избегайте сильных CYP3A4 и P-гр ингибиторов † Осторожно с сильными индукторами CYP3A4	Профилактика инсульта: 2,5 мг bid у больных, удовлетворяющих по крайней мере 2 из следующих условий: возраст ≥80 лет, вес ≤ 60 кг, сывороточного креатинина ≥ 1,5 мг/дл или ≥ 133 мкмоль/л, * или получавших сильные CYP3A4 и P-гр ингибиторы ‡ У больных, уже принимавших 2,5 мг дозы bid, избежать сильного CYP3A4 и P-гр ингибиторов ‡
Ривароксабан	Фактор Ха	VTЭ профилактика у пациентов, перенесших селективную операцию по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава (10 мг qd) профилактика инсульта/системной эмболии у больных с неклапанной AF (20 мг qd), лечение тромбоза глубоких вен/ПЭ и предотвращение повторных VTЭ (15 мг bid на 21 день, затем 20 мг qd)). Предотвращение атеротромботических случаев у взрослых пациентов с повышенными кардиологическими биомаркерами после острого коронарного синдрома (2,5 мг bid в сочетании со стандартной антитромботической терапией) †	2–4	5–13	24–48	Гепатобилиарный: 66% Активной почечной секреции; почечная экскреция 33% Неактивных метаболитов 33%	Возьмите 15 и 20 мг дозы с пищей	Избегать сильных CYP3A4 и P-гр ингибиторов Осторожно с сильными индукторами CYP3A4	Профилактика инсульта: qd 15 мг у больных с CrCl 15–49 мл/мин

Анти-коагулянт	Мишень	Утвержденные показания*	Начало действия (t <sub>max</sub> , ч)	T <sub>1/2</sub> , ч	Смещение действия, ч	Способ выведения	Важные взаимодействия	Взаимодействие лекарств	Корректировка дозы
Эдоксабан	Фактор Ха	Не существует	1-3	9-11	Нет данных	Гепатобилиарный: 50% Активной почечной секреции: 50%	Не ожидается клинически значимых	Не существует рекомендаций	Пониженные дозы испытаны в клинических исследованиях для пациентов с CrCl 30-50 мл/мин, или весом тела ≤ 60 кг, или получавших сопутствующие сильные ингибиторы P-gp
Дабига-тран	Тромбин	ВТЭ профилактика у пациентов, перенесших селективную операцию по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава (220 мг qd) †Предупреждение инсульта/системной эмболии у больных с неклапанной AF (150 мг bid)	0,5-2	12-17	24-96	Гепатобилиарный: 20% Активной почечной секреции: 80%	Максимально через 2 часа после приема пищи	Избегайте сильных P-gp ингибиторов или индукторов	Профилактика ВТЭ: qd 150 мг у больных с CrCl 30-50 мл/мин, или в возрасте ≥ 75 лет или при риске лекарственного взаимодействия Профилактика инсульта: 110 bid/75 mg ‡ mg † † по причинам возраста ≥ 80 или риска лекарственного взаимодействия

Примечания: \* — Европа и Северная Америка; † — только в Европе; ‡ — только в США; AF — мерцательная аритмия; bid — два раза в день; CrCl — клиренс креатинина; CYP3A4 — цитохром P450 3A4; ТГВ — тромбоз глубоких вен; PE — эмболия легочной артерии; P-gp — P-гликопротеин; QD — один раз в день; T<sub>1/2</sub> — период полураспада; T<sub>max</sub> — время максимальной концентрации; ВТЭ — венозный тромбоэмболизм.

осложнений. Четвертый DOAC (эдоксабан) также показал свою эффективность и безопасность в лечении венозного тромбоза (ВТЭ) и профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [7, 8], но этот препарат не имеет лицензии в Европе и Соединенных Штатах.

DOACs обладают быстрым началом действия (от 2 до 4 ч) и коротким периодом полураспада у пациентов с нормальной функцией почек [9, 10]. Они обеспечивают альтернативу препаратам низкомолекулярного гепарина в периоперативном периоде для профилактики и терапии ВТЭ, а также антагонистам витамина К (АВК, VKAs — Vitamin K Antagonists) для долгосрочного лечения. Поскольку DOACs обладают предсказуемыми фармакокинетическими/фармакодинамическими эффектами, рутинного мониторинга коагуляции для титрования и управления дозой не требуется [11]. Но если у пациентов имеет место кровотечение или необходимы инвазивные вмешательства, лабораторный мониторинг необходим. Вопрос о необходимости контроля антикоагулянтной терапии DOACs при угрожающих жизни кровотечениях активно изучается, а эффективные методы контроля находятся в стадии исследования. Большинство антикоагулянтов не имеют антидотов с быстрообратимым эффектом, исключение — нефракционированный гепарин с протамином [12]. В качестве антидота с быстрообратимым эффектом для АВК применяются 4-компонентные концентраты протромбинового комплекса — Prothrombin Complex Concentrates (PCCs), в их числе один недавно утвержденный в США — концентрат протромбинового комплекса, — но до настоящего времени нет специфического антидота для НМГ, который мог бы применяться у больных с почечной дисфункцией [13]. Для всех антикоагулянтов должны быть разработаны протоколы управления при возможном кровотечении. Клинические исследования DOACs предоставили подробные данные о безопасности применения.

#### **Терапевтические подходы и геморрагические осложнения DOACs в клинических исследованиях**

**Апиксабан**, прямой ингибитор фактора Ха, широко зарекомендовал себя и применяется для профилактики тромбозов в плановой хирургии — эндопротезировании бедренного или коленного суставов [1, 14], а также для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП (табл. 15.4) [1, 2].

В исследовании ADVANCE было проведено сравнение профилактических эффектов в отношении ВТЭ при использовании апиксабана в интервале от 12 до

24 ч после операции и эноксапарина при плановой операции (эндопротезировании тазобедренного или коленного суставов [15–17]). В ADVANCE-1 апиксабан показал не меньшую эффективность по сравнению с эноксапарином в дозе 30 мг 2 раза в день при приеме после операции эндопротезирования коленного сустава [15]. Тем не менее апиксабан превосходил по эффективности эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в день (QD) в ADVANCE-2 при приеме после операции эндопротезирования коленного сустава [16] и в ADVANCE-3 после операции эндопротезирования тазобедренного сустава [17]. Тяжелые и клинически значимые кровотечения имели одинаковое соотношение в этих группах (табл. 15.5) [15–17]. В рандомизированном исследовании III фазы (AMPLIFY) сравнили результаты терапии острого ВТЭ с применением апиксабана и НМГ в комбинации с варфарином (табл. 15.6) [18]. В целом число массивных и немассивных кровотечений было ниже в группе пациентов, получивших апиксабан (4,3% против 9,7%;  $p < 0,001$ ) [18]. В расширенном исследовании, которое проводилось в течение 12 месяцев (AMPLIFY-EXT), сравнивали апиксабан в дозе 2,5 мг или 5 мг дважды в день с плацебо для вторичной профилактики рецидива ВТЭ у пациентов, которые уже получали лечение антикоагулянтами от 6 до 12 месяцев [19]. Частота кровотечений в этих группах была сравнима (табл. 15.7). Частота клинически значимых кровотечений была выше в группе пациентов, которым проводилось активное лечение (3,2% и 4,3% по сравнению с 2,7% соответственно;  $p$  незначительно для всех сравнений), но общая частота летальных исходов от всех причин была ниже (0,8% и 0,5% против 1,7% соответственно) [19].

Длительное применение апиксабана (5 мг 2 раза в день) по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (ASA) и варфарином для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП сравнивалось в двух отдельных исследованиях (AVERROES и ARISTOTLE) [20, 21]. Апиксабан оказался эффективнее варфарина в отношении массивных и немассивных кровотечений ( $p < 0,001$ ) и общей смертности ( $p = 0,047$ ) (табл. 15.8). Частота массивных желудочно-кишечных кровотечений была идентичной у больных, принимавших апиксабан, и у больных, получивших два других препарата сравнения (варфарин и аспирин), а внутричерепных кровотечений в группе апиксабана была значительно меньше по сравнению с варфарином (0,3% в год против 0,8% в год;  $p < 0,001$ ) [20, 21].



Эффективность и кровотечения при применении пероральных антикоагулянтов прямого действия для профилактики венозного тромбоза после полного эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. III фаза клинических исследований

Название исследования	Дизайн	Больные (количество рандомизированных)	Объекты исследования	Продолжительность лечения	Результат первичной эффективности	Результат первичного кровотечения	Другие результаты кровотечений
ADVANCE-1 (15)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-контролируемое, активно контролируемое	Перенесшие плановую полную замену коленного сустава (N = 3195)	Апиксабан перорально 2,5 мг два раза в день или Эноксапарин подкожно 30 мг два раза в день	10–14 дней	ВТЭ плюс все причины смерти: 9,0% против 8,8% ( $p = 0,06$ )	Значимые кровотечения: 0,7% против 1,4% ( $p = 0,053$ )	Значимые и клинически незначимые кровотечения: 2,9% против 4,3% ( $p = 0,03$ )
ADVANCE-2 (16)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-контролируемое, активно контролируемое	Перенесшие плановую полную замену коленного сустава (N = 3057)	Апиксабан перорально 2,5 мг два раза в день или Эноксапарин подкожно 40 мг один раз в день	10–14 дней	ВТЭ плюс все причины смерти: 15,1% против 24,4% ( $p < 0,0001$ )	Значимые кровотечения: 0,6% против 0,9% ( $p = 0,3014$ )	Значимые и клинически незначимые кровотечения: 3,5% против 4,8% ( $p = 0,0881$ )
ADVANCE-3 (17)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-контролируемое, активно контролируемое	Перенесшие плановое полное эндопротезирование тазобедренного сустава (N = 5407)	Апиксабан перорально 2,5 мг два раза в день или Эноксапарин подкожно 40 мг один раз в день	32–38 дней	ВТЭ плюс все причины смерти: 1,4% против 3,9% ( $p < 0,001$ )	Значимые кровотечения: 0,8% против 0,7% ( $p = 0,54$ )	Значимые и клинически незначимые кровотечения: 4,8% против 5,0% ( $p = 0,72$ )
RECORD1 (23)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-контролируемое, активно контролируемое	$\geq 18$ лет, перенесшие плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (N = 4541)	Ривароксабан перорально 10 мг один раз в день или Эноксапарин подкожно 40 мг один раз в день	5 недель	ВТЭ плюс все причины смерти: 1,1% против 3,7% ( $p < 0,001$ )	Значимые кровотечения: 0,3% против 0,1% ( $p = 0,18$ )	Значимые и клинически незначимые кровотечения: 3,2% против 2,5% (NS)
RECORD2 (24)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-контролируемое, активно контролируемое	$\geq 18$ лет, перенесшие плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (N = 2509)	Ривароксабан перорально 10 мг один раз в день или Эноксапарин подкожно 40 мг один раз в день	31–39 дней (ривароксабан) или 10–14 дней (эноксапарин)	ВТЭ плюс все причины смерти: 2,0% против 9,3% ( $p < 0,0001$ )	Значимые кровотечения: $< 0,1\%$ против $< 0,1\%$	Любое лечение кровотечения: 6,6% против 5,5% ( $p = 0,25$ )
RECORD3 (25)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-	$\geq 18$ лет, перенесшие плановую полную замену	Ривароксабан перорально 10 мг один раз в день	10–14 дней	ВТЭ плюс все причины смерти: 9,6%	Значимые кровотечения: 0,6%	Любое лечение кровотечения: 4,9%

	контролируемое, активно контролируемое	коленного сустава (N = 2531)	или Эноксапарин подкожно 40 мг один раз в день		против 18,9% ( $p < 0,001$ )	против 0,5% ( $p = 0,77$ )	против 4,8% ( $p = 0,93$ )
RECORD4 (26)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-контролируемое, активно контролируемое	$\geq 18$ лет, перенесшие плановую полную замену коленного сустава (N = 3148)	Ривароксабан <i>per os</i> 10 мг 2 р./д или Эноксапарин 30 мг 2 р./д	10–14 дней	ВТЭ плюс все причины смерти: 6,9% против 10,1% ( $p = 0,0118$ )	Значимые кровотечения: 0,7% — 0,3% ( $p = 0,1096$ )	Значимые и клинически незначимые кровотечения: 3,0% против 2,3% ( $p = 0,1790$ )
RE-NOVATE (34)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-контролируемое, активно контролируемое	$\geq 18$ лет, перенесшие плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (N = 3494)	Дабигатрана этаксилат перорально 150 или 220 мг один раз в день (первая доза должна составлять половину от нужного количества) или Эноксапарин подкожно 40 мг один раз в день	28–35 дней	ВТЭ плюс все причины смерти: 8,6% и 6,0% против 6,7% ( $p < 0,0001$ )	Значимые кровотечения: 1,3% и 2,0% против 1,6% ( $p = 0,60$ и $p = 0,44$ против Эноксапарин)	Клинически незначимые кровотечения: 4,7% и 4,2% против 3,5%
RE-NOVATE II (35)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-контролируемое, активно контролируемое	Возраст $\geq 18$ лет, перенесшие плановую полную замену тазобедренного сустава (N = 2055)	Дабигатрана этаксилат перорально 220 мг один раз в день (первая доза должна составлять половину от нужного количества) или Эноксапарин подкожно 40 мг один раз в день	28–35 дней	ВТЭ плюс все причины смерти: 7,7% против 8,8% ( $p < 0,0001$ )	Значимые кровотечения: 1,4% против 0,9% ( $p = 0,40$ )	Значимые или клинически незначимые кровотечения: 3,7% против 2,9% ( $p = 0,33$ )
RE-MODEL (36)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-контролируемое, активно контролируемое	Возраст $\geq 18$ лет, перенесшие плановую полную замену коленного сустава (N = 2101)	Дабигатрана этаксилат перорально 220 мг один раз в день (первая доза должна составлять половину от нужного количества) или Эноксапарин подкожно 40 мг один раз в день	6–10 дней	ВТЭ плюс все причины смерти: 40,5% и 36,4% против 37,7% ( $p = 0,017$ )	Значимые кровотечения: 1,3% и 1,5% против 1,3% ( $p = 1,0$ и $p = 0,82$ против эноксапарина)	Клинически незначимые кровотечения: 6,8% и 5,9% против 5,3%

Название исследования	Дизайн	Больные (количество рандомизированных)	Объекты исследования	Продолжительность лечения	Результат первичной эффективности	Результат первичного кровотечения	Другие результаты кровотечений
RE-MOBILIZE (37)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-контролируемое, активно контролируемое	Возраст $\geq 18$ лет, перенесшие плановую полную замену коленного сустава (N = 2615)	Дабигатрана этексилат перорально 220 мг один раз в день (первая доза должна составлять половину от нужного количества) или Эноксапарин подкожно 30 мг два раза в день	12–15 дней	ВТЭ плюс все причины смерти: 33,7% и 31,1% против 25,3% ( $p < 0,001$ и $p = 0,02$ в пользу Эноксапарина)	Значимые кровотечения: 0,6% и 0,6% против 1,4%	Клинически незначимые кровотечения: 2,5% и 2,7% против 2,4%

**Примечания:**

ADVANCE-1 — пероральный дозированный прием апиксабана против антикоагуляционного эффекта инъекции эноксапарина для предотвращения венозного тромбоза эмболизма-1;

ADVANCE-3 — пероральный дозированный прием апиксабана против антикоагуляционного эффекта инъекции эноксапарина для предотвращения венозного тромбоза эмболизма-3;

NS — незначимые;

RECORD — регулирование коагуляции в ортопедической хирургии для предотвращения тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии;

RE-MODEL — дабигатрана этексилат 150 мг или 220 мг один раз в день (o.d.) против (v.s.) Эноксапарина 40 мг один раз в день (o.d.) для предотвращения тромбоза после операций на коленном суставе;

RE-NOVATE — дабигатрана этексилат для длительного предотвращения венозной тромбоза эмболии (ВТЭ) после операции эндопротезирования тазобедренного сустава;

RE-NOVATE II — дабигатрана этексилат по сравнению с эноксапарином в предотвращении развития венозной тромбоза эмболии после полного эндопротезирования тазобедренного сустава;

sc — подкожный;

другие аббревиатуры — как в табл. 15.4.

## Кровотечения, возникающие при применении прямых пероральных антикоагулянтов в лечении острого венозного тромбоза.

## III фаза клинических исследований

Название исследования	Дизайн	Больные (количество рандомизированных)	Объекты исследования	Продолжительность лечения	Результат первичной эффективности	Результат первичного кровотечения	Другие результаты кровотечений
AMPLIFY (18)	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое	Возраст $\geq 18$ с подтвержденными проксимальной ТГВ или симптоматической РЕ, с или без тромбоза глубоких вен (N = 5400)	Апиксабан перорально 10 мг два раза в день за 7 дней, затем по 5 мг два раза в день или Эноксапарин подкожно два раза в день 1,0 мг/кг для $\geq 5$ дней плюс VKA, начало $\leq 48$ ч после рандомизации	6 месяцев	Повторный, симптоматический ВТЭ или связанной с ВТЭ смерти: 2,3% против 2,7% ( $p < 0,001$ )	Массивное или не массивное кровотечение: 0,6% против 1,8% ( $p < 0,001$ )	Массивное или не массивное клинически значимые кровотечения: 4,3% против 9,7% ( $p < 0,001$ )
EINSTEIN DVT (30)	Многоцентровое рандомизированное, открытого доступа, событийное, активно контролируемое	Возраст $\geq 18$ с подтвержденным проксимальным ТГВ бессимптомной ТЭЛА (N = 3449)	Ривароксабан перорально 15 мг два раза в день на 3 недели, затем 20 мг 2 р./д или Эноксапарин подкожно 2 р./д 1,0 мг/кг для $\geq 5$ дней плюс VKA, начало $\leq 48$ ч после рандомизации	3, 6 или 12 месяцев	Повторный ВТЭ: 2,1% против 3,0% ( $p < 0,001$ )	Массивное или не массивное клинически значимое кровотечение: 8,1% против 8,1% ( $p = 0,77$ )	Массивное кровотечение: 0,8% против 1,2% ( $p = 0,21$ )
EINSTEIN PE (31)	Многоцентровое рандомизированное, открытого доступа, событийное, активно контролируемое	Возраст $\geq 18$ с подтвержденной острой симптоматической ТЭЛА, с или без тромбоза глубоких вен (N = 4832)	Ривароксабан перорально 15 мг два раза в день на 3 недели, затем 20 мг qd или Эноксапарин подкожно два раза в день 1,0 мг/кг для $\geq 5$ дней плюс VKA, начало $\leq 48$ ч после рандомизации	3, 6 или 12 месяцев	Повторный, симптоматический ВТЭ: 2,1% против 1,8% ( $p = 0,003$ )	Массивное или не массивное клинически значимое кровотечение: 10,3% против 11,4% ( $p = 0,23$ )	Массивное кровотечение: 1,1% против 2,2% ( $p = 0,003$ )
RE-COVER (38)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо, активный контроль	Возраст $\geq 18$ с острым симптоматическим ВТЭ и приемлемой для 6 месяцев антикоагулянтной терапии (N = 2564)	Введение парентерального антикоагулянта, дабигатрана этексилат перорально 150 мг два раза в день против варфарина перорально (INR, 2,0–3,0) qd	6 месяцев	Повторный, симптоматический ВТЭ или связанные с ВТЭ смерти: 2,4% против 2,1% ( $p < 0,001$ )	Массивное кровотечение: 1,6% vs. 1,9% (HR: 0,82; 95% CI: 0,45–1,48)	Массивное или не массивное клинически значимое кровотечение: 5,6% против 8,8% (HR: 0,63; 95% ДИ: 0,47–0,84)
RE-COVER II (39)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо, активный контроль	Возраст $\geq 18$ с острым симптоматическим ВТЭ (N = 2568)	Введение парентерального антикоагулянта, дабигатрана этексилат перорально 150 мг два раза в день против варфарина перорально (INR, 2,0–3,0) qd	6 месяцев	Повторный, симптоматический ВТЭ или связанные с ВТЭ смерти: 2,3% против 2,2% ( $p < 0,001$ )	Массивное кровотечение: 1,2% против 1,7% (HR: 0,69; 95% CI: 0,36–1,32)	Любое кровотечение: 15,6% против 22,1% (HR: 0,67; 95% ДИ: 0,56–0,81)

Продолжение

Название исследования	Дизайн	Больные (количество рандомизированных)	Объекты исследования	Продолжительность лечения	Результат первичной эффективности	Результат первичного кровотечения	Вторичные результаты кровотечения
Hokusai-VTE (8)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, активного управления	Возраст $\geq 18$ с острым симптоматическим ВТЭ (N = 8240)	Введение с гепарина подкожно, эдоксабан перорально 60 мг qd* против варфарин qd (INR, 2,0–3,0)	3–12 месяцев	Повторный, симптоматический ВТЭ: 3,2% против 3,5% ( $p < 0,001$ )	Массивное или не массивное клинически значимое кровотечение: 8,5% против 10,3% ( $p = 0,004$ )	Массивное кровотечение: 1,4% против 1,6% ( $p = 0,35$ )
AVERROES (20)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, активно контролируемое	Возраст $\geq 50$ с AF и $\geq 1$ факторов риска для инсульта, которые отвечают критериям, но не были пригодны для варфарина (N = 5599)	Апиксабан перорально 2,5 или 5 мг два раза в день против ASA перорально 81–324 мг один раз в день	Середина 1 года	Инсульт или системная эмболия: 1,6% против 3,7% в год ( $p < 0,001$ )	Массивное кровотечение: 1,4% против 1,2% ( $p = 0,57$ )	ICH: 0,4% против 0,4% в год ( $p = 0,69$ ) кровотечения г.и.: 0,4% против 0,4% в год ( $p = 0,71$ )
ARISTOTLE (21)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, активно контролируемое	Больные с AF, $\geq 1$ факторов риска развития инсульта (N = 18 201)	Апиксабан перорально 2,5 или 5 мг два раза в день против варфарина перорально один раз в день (INR, 2,0–3,0)	Медиана 1,8 года	Инсульт или системная эмболия: 1,3% против 1,6% в год ( $p = 0,01$ )	Массивное кровотечение: 2,1% против 3,1% ( $p < 0,001$ )	Массивные или не массивные клинически значимые кровотечения: 4,1% против 6,0% в год ( $p < 0,001$ ); внутричерепное кровотечение: 0,3% против 0,8% в год ( $p < 0,001$ ); основных GI кровотечения: 0,8% против 0,9% ( $p = 0,37$ )
ARISTOTLE (21)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, активно контролируемое	Больные с AF, $\geq 1$ факторов риска развития инсульта (N = 18 201)	Апиксабан перорально 2,5 или 5 мг 2 раза в день против перорально варфарина 1 раз в день (INR, 2,0–3,0)	Медиана 1,8 года	Инсульт или системная эмболия: 1,3% против 1,6% в год ( $p = 0,01$ )	Массивное кровотечение: 2,1% против 3,1% в год ( $p < 0,001$ )	Массивные или немассивные клинически значимые кровотечения: 4,1% против 6,0% в год ( $p < 0,001$ ); внутричерепное кровотечение: 0,3% против 0,8% ( $p < 0,001$ ) основных GI кровотечения: 0,8% против 0,9% в год ( $p = 0,37$ )

ROCKET AF (32)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, активно контролируемое	Возраст $\geq 18$ с AF от умеренного до высокого риска инсульта (N = 14 264)	Ривароксабан перорально 20 мг qd (qd 15 мг у больных с CrCl 30–49 мл/мин) или варфарин, скорректировано для поддержания INR 2,0-3,0	Медиана 590 дней	Инсульт или системная эмболия: 1,7% против 2,2% ( $p < 0,001$ )	Массивные или не массивные клинически значимые кровотечения: 14,9% против 14,5% в год ( $p = 0,44$ )	Массивные кровотечения: 3,6% против 3,4% в год ( $p = 0,58$ ) ICH: 0,5% против 0,7% в год ( $p = 0,02$ ) смертельных кровотечений: 0,2% против 0,5% в год ( $p = 0,003$ ) GI кровотечение: 3,2% против 2,2% ( $p < 0,001$ )
RE-LY (41)	Многоцентровое рандомизированное, одиночное слепое, активно контролируемое	Возраст $\geq 18$ с AF и $\geq 1$ факторов риска инсульта (N = 18 113)	Дабигатрана этексилат перорально 150 или 110 мг два раза в день против перорально варфарин qd (INR, 2,0–3,0)	Медиана 2 года	Инсульт или системная эмболия: 1,5% и 1,1% в год против 1,7% в год ( $p < 0,001$ )	Массивные кровотечения: 2,7% и 3,1% против 3,4% в год ( $p = 0,003$ и $p = 0,31$ против варфарина)	Любое кровотечение: 14,6% и 16,4% против 18,2% в год ( $p < 0,001$ и $p = 0,002$ против варфарина); ICH: 0,23% и 0,30% против 0,74% в год ( $p < 0,001$ против варфарина); GI кровотечение: 1,1% и 1,5% против 1,0% в год ( $p = 0,43$ и $p < 0,001$ против варфарина); опасные для жизни кровотечения: 1,2% и 1,5% против 1,8% ( $p < 0,001$ и $p = 0,04$ против варфарина)
RELY-ABLE (42)	Многоцентровое, двойное слепое, расширенное, описательные	Пациенты, которые завершили RE-LY без отмены препарата (N = 5851*)	Дабигатрана этексилат перорально 150 или 110 мг два раза в день	Медиана 28 месяцев	Инсульт или системная эмболия: 1,5% против 1,6% (HR: 0,91; 95% CI: 0,69–1,20)	Массивные кровотечения: 3,7% против 3,0% в год (HR: 1,26; 95% ДИ: 1,04–1,53)	Опасные для жизни кровотечения: 1,8% против 1,6% в год (HR: 1,14; 95% ДИ: 0,87–1,49); смертельных кровотечений: 0,2% против 0,3% в год (HR: 0,94; 95% ДИ: 0,46–1,89); ICH: 0,3% против 0,3% в год (HR: 1,31; 95% ДИ: 0,68–2,51); GI кровотечение: 1,5% против 1,6% в год (HR: 0,99; 95% ДИ: 0,75–1,31)

Название исследования	Дизайн	Больные (количество рандомизированных)	Объемы исследования	Продолжительность лечения	Результат первичной эффективности	Результат первичного кровотечения	Другие результаты кровотечения
Engage AF-TIMI 48 (7)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, активно контролируемое	Возраст $\geq 21$ года с АФ, подтвердили на 12 месяцев и CHADS2 $\geq 2$ (N = 21 105)	Эдоксабан перорально 30 мг или 60 мг qd† против перорально варфарина qd (INR, 2,0–3,0)	Медиана 2,8 года	Инсульт или системная эмболия: 1,6% и 1,2% в год против 1,5% в год ( $p = 0,005$ и $p < 0,001$ )	Массивные кровотечения: 1,6% и 2,8% в год против 3,4% в год ( $p < 0,001$ для обеих доз)	Смерть или ICH: 4,0% и 4,3% в год против 4,9% в год ( $p < 0,001$ и $p = 0,004$ ) смертельных кровотечений: 0,1% и 0,2% в год против 0,4% в год ( $p < 0,001$ и $p = 0,006$ ); GI кровотечения: 0,8% и 1,5% в год против 1,2% в год ( $p < 0,001$ и $p = 0,03$ )

**Примечания:**

\* — 30 мг qd у пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин, вес тела  $\leq 60$  кг, или лечение с мощным ингибитором Р-гликопротеина;

AMPLIFY — апиксабан для начального управления тромбозом глубоких вен и эмболией легочной артерии в качестве первой линии терапии;

CI — доверительный интервал;

HR — соотношение риска;

INR — Международное нормализованное отношение;

RE-COVER — эффективность и безопасность по сравнению с варфарином за 6 месяцев лечения острой симптоматической венозной тромбоэмболии дабигатраном;

RE-COVER II — III фаза исследования тестирования эффективности и безопасности орального дабигатрана этексилата против варфарина для 6-месячного лечения острого венозного тромбоза (ВТЭ);

VKA — антагонист витамина К;

GI — желудочно-кишечный тракт;

другие аббревиатуры — см. в табл. 15.4, 15.5.



**Кровотечения при длительном применении оральных антикоагулянтов прямого действия для профилактики повторного венозного тромбоза. III фаза клинических исследований**

Название исследования	Дизайн	Больные (количество рандомизированных)	Объекты исследования	Продолжительность лечения	Результат первичной эффективности	Результат первичного кровотечения	Другие результаты кровотечений
AMPLIFY-EXT (19)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Возраст $\geq 18$ , получавшие 6–12 месяцев лечение по поводу предыдущего ВТЭ (N = 2486)	Аликсабан перорально 2,5 или 5 мг 2 р./д против плацебо	12 месяцев	Повторный симптоматический ВТЭ или все причины смерти: 3,8% и 4,2% против 11,6% ( $p < 0,001$ )	Массивные кровотечения: 0,2% и 0,1% против 0,5% ( $p = NS$ для обоих сравнений)	Массивные или не массивные клинически значимые кровотечения: 3,2% и 4,3% против 2,7% ( $p = NS$ для обоих сопоставлений)
EINSTEIN EXT (30)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, событийно управляемое, плацебо-контролируемое	Возраст $\geq 18$ , которые получили 6–12 месяцев антикоагулянтную терапию для профилактики ВТЭ (N = 1197)	Ривароксабан перорально 20 мг один раз в день или плацебо	6 или 12 месяцев	Повторные ВТЭ: 1,3% против 7,1% ( $p < 0,001$ )	Массивные кровотечения: 0,7% против 0,0% ( $p = 0,11$ )	Массивные или не массивные клинически значимые кровотечения: 6,0% против 1,2% ( $p < 0,001$ )
RE-MEDY (40)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-контролируемое, активно контролируемое	Пациенты с ВТЭ, завершившие 3–12-месячный курс антикоагулянтной терапии для профилактики ВТЭ (N = 2866)	Дабигатрана этексилат перорально 150 мг 2 раза в день против варфарина перорально 1 раз в день (INR, 2,0–3,0)	6–36 месяцев	Повторные ВТЭ или связанные с ВТЭ смерти: 1,8% против 1,3% ( $p = 0,01$ )	Массивные кровотечения: 0,9% против 1,8% (HR: 0,52; 95% CI: 0,27–1,02)	Массивные или клинически значимые кровотечения: 5,6% против 10,2% ( $p < 0,001$ )
RE-SONATE (40)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо-контролируемое	Пациенты, получавшие 6–18 месяцев антикоагулянтную терапию для профилактики ВТЭ (N = 1353)	Дабигатрана этексилат перорально 150 мг два раза в день против плацебо	6 месяцев	Повторные ВТЭ или ВТЭ связанные/необъяснимые смерти: 0,4% против 5,6% ( $p < 0,001$ )	Массивные кровотечения: 0,3% против 0,0% ( $p = NS$ )	Массивные или клинически значимые кровотечения: 5,3% против 1,8% ( $p = 0,001$ )

**Примечания:**

AMPLIFY-EXT — аликсабан после первого случая эмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен от первой линии терапии до длительного лечения;

RE-MEDY — вторичная профилактика венозного тромбоза (ВТЭ);

RE-SONATE — прием дважды в день орального ингибитора тромбина дабигатрана этексилата при длительной профилактики повторного симптоматического венозного тромбоза (ВТЭ);

другие аббревиатуры — см. табл. 15.4–15.6.

Кровотечения при длительной терапии пероральными антикоагулянтами прямого действия для профилактики инсульта и системной эмболии у больных с неклапанной мерцательной аритмией. III фаза клинических исследований

Название исследования	Дизайн	Больные (количество рандомизированных)	Объекты исследования	Продолжительность лечения	Результаты первичной эффективности	Выводы первичного кровотечения	Другие результаты кровотечений
AVERROES (20)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, активно контролируемое	Возраст $\geq 50$ с AF и $\geq 1$ факторов риска для инсульта, которые отвечают критериям, но не были пригодны для варфарина (N = 5599)	Аликсабан перорально 2,5 или 5 мг 2 раза в день против ASA перорально 81–324 мг qd	Медиана 1,1 года	Инсульт или системная эмболия: 1,6% против 3,7% в год ( $p < 0,001$ )	Массивное кровотечение: 1,4% против 1,2%/год ( $p = 0,57$ )	ICH: 0,4% против 0,4%/год ( $p = 0,69$ ); кровотечения GI: 0,4% против 0,4%/год ( $p = 0,71$ )
ARISTOTLE (21)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, активно контролируемое	Больных с AF $\geq 1$ факторов риска развития инсульта (N = 18 201)	Аликсабан перорально 2,5 или 5 мг 2 раза в день против варфарина перорально qd (INR, 2,0–3,0)	Медиана 1,8 года	Инсульт или системная эмболия: 1,3% против 1,6% год ( $p = 0,01$ )	Массивное кровотечение: 2,1% против 3,1%/год ( $p < 0,001$ )	Массивные или не массивные клинически значимые кровотечения: 4,1% против 6,0%/год ( $p < 0,001$ ) массивное внутримозговое кровотечение: 0,3% против 0,8%/год ( $p < 0,001$ ); массивных GI кровотечений: 0,8% против 0,9%/год ( $p = 0,37$ )
ROCKET AF (32)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо, активно контролируемое	Возраст $\geq 18$ с AF от умеренного до высокого риска инсульта (N = 14 264)	Ривароксабан перорально 20 мг qd (qd 15 мг у больных с CrCl 30–49 мл/мин) или варфарин доза скорректирована для поддержания INR 2,0–3,0	Медиана 590 дней	Инсульт или системная эмболия: 1,7% против 2,2% ( $p < 0,001$ )	Массивные или немассивные клинически значимые кровотечения: 14,9% против 14,5%/год ( $p = 0,44$ )	Массивные кровотечения: 3,6% против 3,4%/год ( $p = 0,58$ ); ICH: 0,5% против 0,7%/год ( $p = 0,02$ ); смертельных кровотечений: 0,2% против 0,5%/год ( $p = 0,003$ ); GI кровотечение: 3,2% против 2,2% ( $p < 0,001$ )
RE-LY (41)	Многоцентровое рандомизированное, олиночное, слепое, активно контролируемое	Возраст $\geq 18$ с AF и $\geq 1$ факторов риска инсульта (N = 18 113)	Дабигатрана этексилат перорально 150 мг или 110 мг два раза в день против варфарина перорально один раз в день (INR, 2,0–3,0)	Медиана 2 года	Инсульт или системная эмболия: 1,5% и 1,1%/год против 1,7%/год ( $p < 0,001$ )	Массивные кровотечения: 2,7% и 3,1% против 3,4%/год ( $p = 0,003$ ) и $p = 0,31$ против варфарина)	Любое кровотечение: 14,6% и 16,4% против 18,2%/год ( $p < 0,001$ и $p = 0,002$ против варфарина); ICH: 0,23% и 0,30% против 0,74%/год ( $p < 0,001$ против варфарин); GI кровотечение: 1,1% и 1,5% против 1,0%/год ( $p = 0,43$ и $p < 0,001$ против варфарина); опасные для

							жизни кровотечения: 1,2% и 1,5% против 1,8% ( $p < 0,001$ и $p = 0,04$ против варфарина)
RELY-ABLE (42)	Многоцентровое, двойное слепое, расширение, описательные	Пациенты, которые завершили RE-LY без отмены препарата (N = 5851*)	Дабигаатрана этексилат перорально 150 мг или 110 два раза в день	Медиана 28 месяцев	Инсульт или системная эмболия: 1,5% против 1,6% (HR: 0,91; 95% ДИ: 0,69–1,20)	Массивные кровотечения: 3,7% против 3,0%/год (HR: 1,26; 95% ДИ: 1,04–1,53)	Опасные для жизни кровотечения: 1,8% против 1,6%/год (HR: 1,14; 95% ДИ: 0,87–1,49); смертельных кровотечений: 0,2% против 0,3%/год; (HR: 0,94; 95% ДИ: 0,46–1,89); ICH: 0,3% против 0,3%/год (HR: 1,31; 95% ДИ: 0,68–2,51); GI кровотечение: 1,5% против 1,6%/год (HR: 0,99; 95% ДИ: 0,75–1,31)
Engage AF-TIMI 48 (7)	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, активного управления	Возраст $\geq 21$ года с АФ, подтвердили на 12 месяцев и CHADS2 $\geq 2$ (N = 21 105)	Эдоксабан перорально 30 мг или 60 мг qd† против варфарина перорально qd (INR 2,0–3,0)	Медиана 2,8 лет	Инсульт или системная эмболия: 1,6% и 1,2%/год против 1,5%/год ( $p = 0,005$ и $p < 0,001$ )	Массивные кровотечения: 1,6% и 2,8%/год против 3,4%/год ( $p < 0,001$ для обеих доз)	Смерть или ICH: 4,0% и 4,3%/год против 4,9%/год ( $p < 0,001$ и $p = 0,004$ ); смертельных кровотечений: 0,1% и 0,2%/год против 0,4%/год ( $p < 0,001$ и $p = 0,006$ ); GI кровотечение: 0,8% и 1,5%/год против 1,2%/год ( $p < 0,001$ и $p = 0,03$ )

**Примечания:**

\* — пациенты, зачисленные в исследование (рандомизации были перенесены из RE-LY);

† — половина дозы у больных с CrCl 30–50 мл/мин, вес тела  $\leq 60$  кг или получение верапамила, хинидина или дронедарона;

ASA — ацетилсалициловая кислота;

CHADS2 — застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст  $\geq 75$  лет, сахарный диабет, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака (2 балла);

GI — желудочно-кишечный тракт;

ICH — внутричерепное кровоизлияние;

RE-LY — рандомизированные оценки долгосрочной перспективы антикоагулянтной терапии;

RELY-ABLE — долгосрочное многоцентровое дополнительное исследование, оценивающее лечение дабигаатраном пациентов с фибрилляцией предсердий;

другие аббревиатуры — см. в табл. 15.4–15.6.

В исследовании APPRAISE-2 было проведено сравнение апиксабана в комбинации со стандартной антитромбоцитарной терапией и только антитромбоцитарной терапии у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) [22]. Риск кровотечения перевесил клиническое преимущество антикоагулянтов у таких пациентов, и исследование было остановлено преждевременно.

*Ривароксабан* — прямой ингибитор фактора Ха, лицензирован в Европейском союзе и Северной Америке для:

- 1) лечения тромбозов глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии;
- 2) предотвращения рецидива ТГВ и ТЭЛА у взрослых;
- 3) тромбопрофилактики у взрослых пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов;
- 4) профилактики инсульта и системной эмболии у взрослых с неклапанной ФП [3, 4].

В Европейском союзе ривароксабан был одобрен (в дозе 2,5 мг дважды в день) в сочетании только с АСА, или с АСА и клопидогрелом или тиклопидином для предотвращения атеротромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом и повышенными значениями кардиальных биомаркеров (см. табл. 15.4) [3].

В III фазе программы RECORD была проведена оценка использования ривароксабана для профилактики ВТЭ у пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов: были проанализированы результаты 4 исследований по применению ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в день (начало терапии через 6–8 ч после операции) в сравнении с двумя стандартными подкожными схемами применения эноксапарина (30 мг 2 раза в день с началом терапии после операции или 40 мг один раз в день с началом терапии до операции) [23–26]. Ривароксабан оказался эффективнее эноксапарина (30 мг 2 раза и 40 мг 1 раз в день) для профилактики ВТЭ, с аналогичной частотой массивных кровотечений (см. табл. 15.5) [23–28]. Однако кровотечения из операционной раны отдельно не анализировались, а были включены в категорию массивных или немассивных клинически значимых кровотечений. При анализе 4 исследований отмечено, что массивные и немассивные кровотечения развивались в группе пациентов, принимавших ривароксабан, чаще, чем у пациентов, принимавших эноксапарин во время всего (длительного) периода лечения (3,2% против 2,6%;  $p = 0,04$ ),

но не в течение короткого периода (периоперативного)  $12 \pm 2$  дней активного лечения (2,9% против 2,5%;  $p = 0,19$ ) [29].

Было проведено 3 рандомизированных исследования (фаза III) для оценки эффективности ривароксабана в лечении ВТЭ [30, 31]. В исследованиях EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE ривароксабан не уступал по эффективности стандартной терапии эноксапарин/ВКА у пациентов с острым ТГВ (без ТЭЛА) [30] и с ТЭЛА (с тромбозом глубоких вен или без него) [31]. В EINSTEIN EXT терапия ривароксабаном была эффективнее плацебо для предотвращения рецидива ВТЭ у пациентов, уже успешно пролеченных в связи с первым эпизодом ВТЭ, у которых не был ясен баланс польза/риска в случае продолжения антикоагулянтной терапии или ее отмены [30]. В исследованиях EINSTEIN DVT и EINSTEIN EXT никакого существенного различия в частоте кровотечений при применении ривароксабана или других противотромботических схем терапии компаратора выявлено не было (см. табл. 15.6, 15.7); однако в EINSTEIN PE терапия ривароксабаном показала значительное (51%) снижение относительного риска кровотечения в сравнении с эноксапарином/АВК (см. табл. 15.6) [31]. В обоих исследованиях по терапии острых тромботических состояний частота массивных кровотечений критических локализаций, сопровождающихся снижением содержания гемоглобина на 2 г/дл и более и/или требующих переливания  $\geq 2$  единиц крови, или приводящих к летальному исходу, была менее 1% в группе ривароксабана [30, 31]. В EINSTEIN PE было показано, что при применении ривароксабана частота опасных для жизни кровотечений или кровотечений так называемых «критических локализаций», особенно внутричерепных и забрюшинных, была меньше, чем при терапии эноксапарином/ВКА [31].

Позже данные о длительном применении ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в день были предоставлены исследованием ROCKET AF, которое продемонстрировало, что:

- 1) ривароксабан не уступает по эффективности варфарину при профилактике инсульта или системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП;
- 2) ривароксабан не увеличивает частоту клинически значимого кровотечения (14,9% в год против 14,5% в год;  $p = 0,44$ ) (см. табл. 15.8) [32].

Ривароксабан продемонстрировал значительное снижение ежегодной частоты внутричерепных кровоизлияний (ICH) (0,5% против 0,7%;  $p = 0,02$ ), опасных для жизни кровотечений (критических локализаций)

(0,8% против 1,2%;  $p = 0,007$ ), а также фатальных (приведших к смерти) кровотечений (0,2% против 0,5%;  $p = 0,003$ ) по сравнению с варфарином, однако было показано увеличение частоты желудочно-кишечных кровотечений (3,2% против 2,2%;  $p < 0,001$ ), массивных кровотечений, связанных со снижением гемоглобина на 2 г/дл и более (2,8% против 2,3%;  $p = 0,02$ ), и массивных кровотечений, требующих переливания крови (1,6% против 1,3%;  $p = 0,04$ ) (см. табл. 15.8) [32].

В исследовании ATLAS ACS-2 TIMI 51 была проведена сравнительная оценка эффективности ривароксабана (2,5 мг или 5 мг 2 раза) в сочетании со стандартной антитромбоцитарной терапией (ASA с тиаенопиридином или без него) и монотерапии — антитромбоцитарной терапии у пациентов с недавним ОКС [33]. В группе ривароксабана наблюдалось значительное снижение частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта ( $p = 0,008$  на обеих дозах по сравнению с монотерапией — антитромбоцитарной терапией), однако наряду с этим отмечалось значительное увеличение частоты массивных кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием (2,1% против 0,6% соответственно;  $p < 0,001$ ), и частоты внутричерепных кровотечений (0,6% против 0,2% соответственно;  $p = 0,009$ ). Частота смертельных кровотечений была незначительно повышена (0,3% против 0,2% соответственно;  $p = 0,66$ ). В целом ривароксабан в дозе 2,5 мг дважды в день был связан с более низким риском кровотечений по сравнению с более высокими (5 мг дважды в день) дозами (0,1% против 0,4%;  $p = 0,04$ ). Администрация FDA USA не одобрила применение ривароксабана у пациентов с ОКС.

Эдоксабан является прямым ингибитором Ха фактора, еще не лицензирован в Европе или Соединенных Штатах (см. табл. 15.4). В рандомизированном исследовании (фаза III) **Hokusai-VTE** эдоксабан сравнивали с НМГ/варфарином при лечении ВТЭ [8]. Пациенты в обеих группах получали гепарин в начале лечения. Эдоксабан не уступал варфарину в профилактике рецидивирующих симптоматических ВТЭ, частота массивных и немассивных клинически значимых кровотечений была значительно ниже в группе эдоксабана ( $p = 0,004$ ) (см. табл. 15.6) [8]. Частота кровотечений была сравнима в обеих группах лечения (1,4% против 1,6%;  $p = 0,35$ ), причем кровотечения с летальным исходом имели место у 2 пациентов в группе эдоксабана, в группе же варфарина — у 10 человек. В группе эдоксабана не было ни одного случая внутричерепного или забрюшинного кровотечения

с летальным исходом, а также значительно меньше нефатальных кровотечений критической локализации по сравнению с группой варфарина (0,3% против 0,6%, в том числе 5 против 12 нефатальных ICHs) [8].

Эффективность и безопасность эдоксабана для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП оценивались в исследовании Engage AF-TIMI 48 (см. табл. 15.8) [7]. Эдоксабан не уступал варфарину в профилактике инсульта и системной эмболии. Частота массивных кровотечений была значительно ниже (по сравнению с варфарином) при применении обеих дозировок эдоксабана (1,6% и 2,8% в год, соответственно, против 3,4% в год;  $p < 0,001$  для обеих доз) (см. табл. 15.8) [7]. И наконец, летальных исходов или внутричерепных геморрагий также были у значительно меньшего числа пациентов, получающих эдоксабан, по сравнению с группой варфарина (4,0% и 4,3% в год по сравнению с 4,9% в год;  $p < 0,001$  и  $p = 0,004$  соответственно). Следует отметить, что частота фатальных кровотечений (0,1% и 0,2% в год по сравнению с 0,4% в год;  $p < 0,001$  и  $p = 0,006$  соответственно) и угрожающих жизни кровотечений (0,3% и 0,4%/год по сравнению с 0,8% в год;  $p < 0,001$  для обеих доз) была значительно меньше в группе эдоксабана, так же как и частота желудочно-кишечных кровотечений с более низкой дозой (0,8% против 1,2% в год;  $p < 0,001$ ). В противоположность этому применение более высокой дозы эдоксабана приводило к большему числу желудочно-кишечных кровотечений, чем в группе варфарина (1,5% против 1,2%/год;  $p = 0,03$ ) [7].

**Дабигатран** — прямой ингибитор фактора IIa (тромбина), одобрен в Европе для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, в Соединенных Штатах — для лечения ВТЭ, а в Европе и Северной Америке — для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП (см. табл. 15.4) [5, 6].

RE-NOVATE и RE-NOVATE II не уступают исследованиям, сравнивающим дабигатран в дозе 150 мг или 220 мг 1 раз в день (начиная с половинной дозы от 1 до 4 ч после операции) с эноксапарином 40 мг 1 раз в день (с началом терапии перед операцией) при профилактике ВТЭ у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава [34, 35]. Те же дозы были изучены после замены коленного сустава в RE-MODEL и RE-MOBILIZE [36, 37]. В этих исследованиях частота массивных кровотечений была сравнима (см. табл. 15.5) [34–37].

Применение дабигатрана для лечения острой ВТЭ было изучено в исследованиях RE-COVER и RE-COVER II [38, 39]. Все пациенты изначально получали парентеральные антикоагулянты. В обоих исследованиях дабигатран не уступал стандартной терапии, и не было никаких существенных различий в частоте массивных кровотечений (см. табл. 15.6) [38, 39]. В RE-COVER не было ни одного случая внутричерепных геморрагий в группе дабигатрана, но примерно четверть всех кровотечений при применении этого препарата — желудочно-кишечные. Еще два исследования изучали потенциальную роль дабигатрана в долгосрочной терапии для профилактики рецидива ВТЭ после того, как пациенты получили исходное лечение при первичном событии. Дабигатран оказался не хуже варфарина в исследовании RE-MEDY и превосходил плацебо в исследовании RE-SONATE для профилактики рецидива ВТЭ [40]. Только 2 массивных кровотечения имели место в группе дабигатрана в исследовании RE-SONATE (см. табл. 15.7), а частота кровотечения была значительно меньше в группе дабигатрана, чем варфарина, в исследовании RE-MEDY, в том числе кровотечений критических локализаций, вызывавших уменьшение гемоглобина или требующих переливания крови. Тем не менее у пациентов, принимающих дабигатран, было больше случаев ОКС, чем у пациентов, получавших варфарин (0,9% против 0,2%;  $p = 0,02$ ).

Профиль долгосрочной терапии дабигатраном был дополнительно определен в исследовании RE-LY (см. табл. 15.8), в котором эффективность дабигатрана в дозировке 110 мг и 150 мг дважды в день сравнивалась со стандартным лечением варфарином для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП [41]. Низкая доза дабигатрана не уступала по эффективности варфарину в этом исследовании, а высокая — превосходила. Доза дабигатрана 110 мг продемонстрировала более низкую частоту тяжелых кровотечений, а доза 150 мг была аналогична таковой на варфарине (2,7% против 3,1% по сравнению с 3,4% в год;  $p = 0,003$  и  $p = 0,31$  соответственно). При применении обеих доз отмечалось значительное снижение частоты внутричерепных и опасных для жизни кровотечений, но более высокая доза дабигатрана показала более высокую частоту желудочно-кишечных кровотечений (см. табл. 15.8) и небольшое увеличение частоты инфаркта миокарда по сравнению с варфарином [41]. В длительном исследовании RELY-ABLE пациенты, рандомизированные по дабигатрану в RE-LY (не получавшие постоянной

терапии), продолжали получать дабигатран. Частота кровотечений осталась аналогичной RE-LY, при этом более низкая доза связана с меньшим риском кровотечения по сравнению с более высокой дозой (3,7% против 3,0% в год соответственно; отношение рисков: 1,26; 95% доверительный интервал: 1,04 до 1,53). Не было никакого существенного различия между дозами препарата касательно риска развития жизнеугрожающих желудочно-кишечных или внутричерепных кровотечений (см. табл. 15.8) [42].

**Геморрагический риск у пациентов, получающих DOACs.** Исследования фазы III показали, что DOACs ассоциированы с таким же риском клинически значимых кровотечений, как и при применении стандартных антикоагулянтов. Частота массивных кровотечений также в целом аналогична; однако клинические испытания с применением аписабана в лечении ВТЭ и ривароксабана в лечении ИЭ показали значительное (69% и 51%) снижение относительного риска массивных кровотечений по сравнению со стандартной терапией [18, 31]. Длительное использование DOACs с целью профилактики инсульта также привело к значительному снижению частоты клинически значимых кровотечений (в т.ч. кровотечения, угрожающие жизни) по сравнению с варфарином, [7, 21, 32, 41]. Было показано снижение примерно на 50% частоты внутричерепных кровотечений — основного осложнения, связанного с длительным использованием варфарина [43]. Это может быть связано со снижением, по сравнению с варфарином, интенсивности образования тромбина при применении DOACs [44] и, возможно, объясняется TF-зависимыми механизмами. Тем не менее возможно увеличение риска других типов кровотечений по сравнению с варфарином — таких, например, как желудочно-кишечное кровотечение [7, 32, 38, 41].

Некоторые группы пациентов имеют повышенный риск кровотечения, поэтому требуют тщательной оценки баланса пользы и риска антикоагулянтного лечения, особенно если эта терапия длительная. При кровотечениях у пациентов, получавших DOACs, для правильного клинического управления терапией важно знать фармакокинетику и фармакодинамические характеристики препарата. Аписабан, ривароксабан, эдоксабан и дабигатран достигают максимальных концентраций между 1 и 4 ч после приема и имеют относительно короткий период полураспада — от 5 до 17 ч у здоровых людей [1–6, 45] (см. табл. 15.4), что контрастирует с длительным периодом полураспада варфарина (~ 40 ч) [46]. Тем не менее выведение пре-

парата может быть пролонгировано в связи с конкретными факторами, наиболее важными из которых являются почечный клиренс (функция почек) пациента и свойства самого препарата. Дабигатран в основном выводится через почки (приблизительно 80% дозы выводится в неизменном виде с мочой) [47] и, следовательно, может накапливаться у больных с почечной недостаточностью, в то время как ривароксабан [48, 49] и апиксабан [50] меньше зависят от клинических значений степени почечной недостаточностью (клиренс креатинина — CrCl — от 30 до 49 мл/мин): 33% ривароксабана выделяется в виде активного препарата за счет почечных механизмов [3, 4]; от 25 до 28% апиксабана выводится через почки (см. табл. 15.4) [1, 2]. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина от 15 до 29 мл/мин) приводит к удвоению периода полураспада дабигатрана [51]. Эдоксабан имеет промежуточный профиль, при этом 50% дозы выводится почками [52].

Пациентам с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина от 30 до 49 мл/мин), которые получают ривароксабан для лечения ВТЭ, не требуется коррекция дозы, хотя в Европе доза 15 мг 1 раз в день после первоначального лечения в течение 3 недель дозой 15 мг 2 раза в день может быть назначена на основе клинической оценки риска тромбоза и кровотечения [3]. Напротив, пациенты с ФП и умеренным нарушением функции почек для профилактики инсульта всегда должны получать ривароксабан в дозе 15 мг один раз в день (см. табл. 15.4). В Европе рекомендуется быть осторожными в отношении всех пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 15 до 29 мл/мин); в Соединенных Штатах ривароксабан этим больным вообще не рекомендуется [3, 4]. Апиксабан назначается в сниженной дозе для предотвращения инсульта у некоторых пациентов с ФП (см. табл. 15.4) [1, 2]. Для пациентов с ФП, почечной недостаточностью и тех, которые получают дополнительные препараты с потенцирующими эффектами, следует рассматривать более низкие дозы дабигатрана (см. табл. 15.4). В Европе дабигатран противопоказан пациентам с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин, в Соединенных Штатах он может быть использован с осторожностью в сниженной дозе [5, 6]. Никакой из препаратов DOAC не должен использоваться у пациентов с клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин. Рекомендации по эдоксабану (необходим ли он и когда его следует назначать) в Северной Америке или Европе еще предстоит определить, но результаты исследований Hokusai-VTE и Engage AF-

ТІМІ 48 показали возможность применения низких доз препарата для некоторых групп пациентов (см. табл. 15.4) [7, 8].

Печеночная недостаточность, как известно, повышает риск кровотечений. Умеренные печеночные нарушения (по шкале Child-Pugh B) влияют на фармакокинетику ривароксабана и апиксабана (но не дабигатрана) в клинически значимой степени [1, 2, 53, 54], а тяжелая печеночная недостаточность ведет к существенному увеличению риска кровотечения с любым антикоагулянтом. Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, что связано с риском развития коагулопатий и клинически значимых кровотечений; это касается и больных с циррозом печени (Child-Pugh B или C) [3, 4]. Апиксабан должен использоваться с осторожностью у больных с Child-Pugh B [1, 2], в то время как любое нарушение печени влияет на угрозу летального исхода и является противопоказанием к применению дабигатрана [5, 6]. В Японии так же с осторожностью применяют эдоксабан у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью [55].

Взаимодействие с конкоминантными препаратами, которые изменяют элиминацию антикоагулянта, может также увеличивать экспозицию и тем самым вызвать кровотечение. DOACs имеют значительно более низкий потенциал лекарственного взаимодействия, чем АВК [9], но есть и значимые взаимодействия. Апиксабан и ривароксабан метаболизируются в основном с помощью цитохрома P450 (CYP)3A4 и через P-гликопротеин(P-GP)-зависимые пути [1, 2, 49], и кровотечение может быть вызвано использованием сопутствующих медикаментов, которые активно взаимодействуют с обоими этими путями. Это имеет наибольшую клиническую значимость при лечении ингибиторами CYP3A4 и P-GP, такими как азоловые антимикотики (например, кетоконазол) и ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (например, ритонавир) [49]. Ни апиксабан [1, 2], ни ривароксабан [3, 4] не следует применять совместно с этими препаратами (см. табл. 15.4). Сильные ингибиторы одного пути или умеренные ингибиторы обоих путей имели меньший эффект, который не был признан клинически значимым [1, 2, 49], но их одновременное применение у пациентов с нарушением функции почек может привести к блокировке соответствующих фармакодинамических эффектов. Сильные индукторы CYP3A4 также следует использовать с осторожностью или избегать их совместного применения с ривароксабаном и апиксабаном.



В противоположность этому ни дабигатран, ни его предшественник («prodrug») дабигатран этексилат не метаболизируются CYP-зависимым механизмом [5, 6]. Тем не менее оба являются субстратами P-gp [5, 6], и сильные ингибиторы P-gp могут влиять на биодоступность дабигатрана больше, чем при применении вместе с ривароксабаном или апиксабаном. Менее 4% дозы эдоксабана подвергается CYP3A4-зависимому клиренсу, что позволяет использовать его у пациентов, принимающих одновременно препараты, которые могли бы препятствовать использованию ривароксабана или апиксабана [52]. В отличие от АВК, пищевые взаимодействия с DOACs минимальны и не могут привести к повышению экспозиции. Ривароксабан в дозах 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (см. табл. 15.4) [56, 57]. При применении эдоксабана с пищей воздействия на его фармакокинетику минимальны, и вряд ли это имеет клиническую значимость [58].

У пациентов с ФП, получающих длительную антикоагулянтную терапию для профилактики инсульта, тем не менее могут иметь место ОКС или ВТЭ; последний, возможно — из-за плохого контроля варфаринем. В первом случае, если событие является угрожающим для жизни (например, массивная ТЭЛА, требующая тромболизиса или эмболэктомии), пациенты могут быть переведены на ривароксабан (единственный утвержденный DOAC для лечения ВТЭ в Европейском союзе и Соединенных Штатах) в первоначальной дозе 15 мг [3, 4]. В ходе первоначального трехнедельного курса ривароксабана в дозе 15 мг два раза в день пациентам следует тщательно следить за признаками кровотечения, хотя в исследованиях EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE не было отме-

чено увеличения риска кровотечений по сравнению с эноксапарином/ВКА на этом этапе [30, 31]. При применении ривароксабана у пациентов, принимающих антиагреганты при ФП, вероятно увеличение риска кровотечений; это может быть особенно важно, потому что пациенты с ФП, как правило, пожилые люди и могут иметь почечную недостаточность или другие сопутствующие заболевания и/или принимать лекарства, которые взаимодействуют с ривароксабаном, увеличивая экспозицию. Если соотношение пользы и риска является благоприятным, ривароксабан может комбинироваться с АСК в дозе, не превышающей 100 мг/сут [59], но у пациентов с ФП не следует сочетать двойную антитромбоцитарную терапию с ривароксабаном. В противоположность этому в Европе у пациентов с недавним ОКС низкая доза ривароксабана может комбинироваться с одно- или двойной антитромбоцитарной терапией, если они имеют повышенные кардиальные биомаркеры, что свидетельствует о большой вероятности вторичного события [3]. При ОКС одобренная доза ривароксабана 2,5 мг дважды в сутки, что ниже, чем при других показаниях. У пациентов без повышенных биомаркеров добавление антикоагулянтов при антитромбоцитарной терапии не может быть оправдано из-за значительного увеличения риска кровотечений, как это было показано в исследованиях APPRAISE-2 [22] и ATLAS ACS 2 TIMI 51 [33]. Ривароксабан для пациентов с ФП и ОКС не утвержден.

**Мониторинг антикоагуляции при применении DOACs.** Рутинный мониторинг коагуляции DOACs не требуется, но рекомендуется для больных с почечной недостаточностью, острым кровотечением, передозировкой или в экстренной хирургии [10]. При

Таблица 15.9

## Целесообразность анализов для мониторинга активности пероральных антикоагулянтов прямого действия

Лекарство	Количественные анализы (дает оценку уровней антикоагулянтного препарата)	Качественные анализы (чтобы определить наличие или отсутствие эффекта от лекарства)	Не рекомендуется
Прямые ингибиторы фактора Ха (апиксабан/ривароксабан/эдоксабан)	Специфические, калиброванные анализы анти-Ха фактора	Анализ протромбинового времени в секундах с чувствительными реагентами	Без учета протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, ингибирования тромбина или гепарин-специфических анализов
Прямой ингибитор тромбина (дабигатран)	HEMOCLOT (Аниара, западный Честер, штат Огайо), анализ разведенного тромбина	Активированное частичное тромбопластиновое время, время свертывания с ядом (ecarin), тромбиновое время	Анализы, которые не измеряют ингибирования тромбина, гепарин-специфические анализы

интерпретации результатов тестирования необходимо учитывать интервал времени между последней дозой и забором пробы крови. Ривароксабан удлиняет протромбиновое время (ПВ), которое существенно меняется между анализами [60]. ПВ обеспечивает качественную индикацию антикоагулянтного эффекта, но не определяет концентрацию препарата. Международное нормализованное отношение (МНО) не должно использоваться при применении ривароксабана [60] или других прямых ингибиторов фактора Ха [61]. Для количественных измерений ривароксабана, апиксабана и, вероятно, эдоксабана рекомендуются специфические исследования анти-фактора Ха, отличные от тестирования НМГ (табл. 15.9) [60, 61].

Дабигатран пролонгирует большинство показателей, кроме ПВ [62]. Для исключения клинически значимого эффекта дабигатрана может быть использован анализ тромбинового времени, он больше подходит для этой цели, чем активированное частичное тромбoplastиновое времени (АЧТВ), хотя анализ тромбинового времени (с разведенным тромбином) — НЕМОСЛОТ (Аниара, Западный Честер, Огайо) — лучше коррелирует с концентрациями в плазме и это более чувствительный тест для дабигатрана (см. табл. 15.9) [63]. Экариновое время свертывания имеет дозозависимую корреляцию с дабигатраном [64], но не является широкодоступным тестом.

**Антидоты DOACs.** Исследование RE-VERSE показало, что 5 г идаруцизумаба (Idarucizumab) немедленно отменяет антикоагулянтный эффект дабигатрана у пациентов, нуждающихся в срочном блокировании антикоагулянтов [87]. Не было выявлено никаких проблем безопасности при терапии идаруцизумабом. Идаруцизумаб является фрагментом антитела человека или Fab, разработанный специально как антидот для реверса (обратимости) антикоагулянтного эффекта дабигатрана. Идаруцизумаб специфически связывается только с молекулой дабигатрана, нейтрализует его антикоагулянтный эффект, не влияя на свертывание крови.

Специфические антидоты (в частности, андексанет альфа, Andexanet alfa) для реверса антикоагулянтных эффектов ингибиторов анти-Ха находятся в стадии разработки. Молекула представляет собой рекомбинантный протеиновый аналог фактора Ха; она связывается с прямым ингибитором фактора Ха и антитромбином, но сама по себе не имеет никакой каталитической активности.

**Перипроцедурное управление антикоагуляцией.** DOACs имеют более быстрое начало/окончание действия, чем АВК, и теоретически их воздействие может

быть прекращено полностью к моменту операции [10]. Ривароксабан может быть отменен за 24 ч до операции в соответствии с европейскими рекомендациями назначения лекарственных средств и рекомендациями в США [3, 4]. Общий принцип заключается в том, что при отмене DOAC до инвазивного вмешательства должны учитываться особенности фармакокинетики препарата, функция почек и риск кровотечения; возобновление DOAC после инвазивного вмешательства подразумевает оценку риска кровотечения при уверенности в достигнутом адекватном хирургическом гемостазе [65].

Рекомендации предлагают прекращать прием DOACs за 24 ч (от 2 до 3 периодов полураспада) до инвазивной процедуры, что уменьшает риск кровотечения. При среднем или высоком риске кровотечения препараты необходимо отменять за 5 дней, однако это зависит от самого препарата DOAC и функции почек пациента [66, 67]. Европейская ассоциация сердечного ритма (EHRA-European Heart Rhythm Association) предлагает отменять DOACs за 24 ч и более до операции при низком уровне риска кровотечения и за 48 ч и более до операции при высокой степени риска, но интервал должен быть больше для пациентов с клиренсом креатинина менее 80 мл/мин, получающих дабигатран, и для пациентов с клиренсом креатинина от 15 до 30 мл/мин, которые лечатся ривароксабаном или апиксабаном [68]. Другие экспертные документы рекомендуют придерживаться «окна отмены» приема препарата в 24–48 ч [65]. Использование такой схемы в исследовании RE-LY дало сходные данные по риску интраоперационных кровотечений/тромбоземболии у пациентов, принимающих варфарин и дабигатран [69]. В настоящее время исследования в этой области продолжаются [65].

Если риск развития тромбоза у пациентов оправдывает возобновление антикоагулянтной терапии после окончания вмешательства, введение DOAC может быть возобновлено через 12–24 ч после процедуры для быстрого и полного восстановления гемостаза. Терапия DOACs может быть возобновлена в течение 24 ч после инвазивной процедуры при низком риске развития кровотечения и в течение 48–72 ч при высоком риске кровотечения [65]. При процедурах, связанных с невозможностью принимать оральные препараты (например, послеоперационная непроходимость кишечника), альтернативой можно считать применение либо НФГ, либо сниженной дозы НМГ, прежде чем перейти на DOAC в течение 48–72 ч после операции [68]. Продолжения терапии DOAC по воз-

возможности следует избегать; исключение — пациенты с очень высоким тромботическим риском [65].

**Прекращение приема DOACs и смена антикоагулянтов.** В исследовании ROCKET AF частота тромботических событий увеличивается если пациенты прекратили прием ривароксабана; однако временное прекращение приводит к сравнительно низкой частоте развития инсульта и кровотечений, которая схожа с таковыми при приеме варфарина [32, 70]. Следует избегать длительной неадекватной антикоагулянтной терапии, если прием DOAC прекращен по причинам иным, нежели кровотечение, следует рассмотреть переход на альтернативные препараты для антикоагуляции. Рекомендации для перехода на варфарин/ВКА отличаются в Европе и Соединенных Штатах. Например, в Европе (это касается апиксабана и ривароксабана) в течение не менее 2 дней рекомендовано одновременное применение DOAC и АВК пока МНО не достигло значения 2,0 или более, после чего применение DOAC может быть прекращено [1, 3]. Для дабигатрана рекомендуется аналогичный подход, по крайней мере для пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин; одновременный прием дабигатрана и АВК рекомендуется в течение 3 дней при клиренсе креатинина 50 мл/мин [5]. В США предполагается иной подход к апиксабану и ривароксабану: прекращение приема DOAC и начало терапии АВК под прикрытием парентеральных антикоагулянтов в качестве «bridging»-терапии: по достижении терапевтического диапазона МНО парентеральные антикоагулянты отменяются [2, 4]. Для дабигатрана рекомендации США совпадают с таковыми в Европе, но параллельное применение DOACs и АВК в течение 3 дней рекомендовано для пациентов с клиренсом креатинина 50 мл/мин и выше, двухдневное — при клиренсе от 30 до 50 мл/мин, а однодневное — в случае клиренса от 15 до 30 мл/мин [6]. Для перехода на парентеральные антикоагулянты (например, НМГ для пациентов с онкологическими заболеваниями) рекомендации более просты и постоянны: начать парентеральную терапию и прекратить DOAC при планировании следующей дозы DOAC [1–6]. Тем не менее если пациент с клиренсом креатинина меньше 30 мл/мин получает дабигатран, начало терапии новым антикоагулянтом возможно через 24 ч после отмены дабигатрана [5, 6].

**Рекомендуемые стратегии ведения пациентов с кровотечениями, связанными с применением DOACs.** При умеренном или тяжелом кровотечении необходимо проведение мероприятий, направленных на поддержание гемодинамики стандартными мера-

ми, такими как переливание жидкостей и переливание крови. Эти меры могут быть применены для пациентов, получающих DOACs и другие антикоагулянты. Применяются механическая компрессия (например, при серьезных носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с процедурами контроля гемостаза, замещение жидкостями и гемодинамическая поддержка, использование продуктов крови (эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы или тромбоцитов) и, в зависимости от лабораторных тестов и других факторов, криопреципитата или концентрата фибриногена [1–6, 52]. Ривароксабан, апиксабан и предположительно эдоксабан обладают способностью хорошо связываться с белками крови, поэтому не подвергаются диализу [1, 2, 52, 71], в то время как дабигатран может быть частично удален с помощью диализа [51, 72]. При передозировке может быть рассмотрено применение активированного угля, если применение длится около 6 ч. При возникновении неконтролируемого кровотечения может потребоваться инвазивное вмешательство. DOACs должны быть отменены до запланированного вмешательства [3, 4]; необходимо учитывать функцию почек [10], особенно у пациентов с риском кровотечения [66, 67]. В чрезвычайной ситуации может потребоваться немедленная операция. Не следует назначать ривароксабан пациентам с гемодинамически нестабильной ТЭЛА, хотя препарат и одобрен для терапии ТЭЛА [3, 4].

**Ведение пациентов с кровотечениями, угрожающими жизни.** Если кровотечение представляет угрозу для жизни, то для нейтрализации антикоагулянтного эффекта DOACs может быть использован концентрат протромбинового комплекса PCC (Prothrombin Complex Concentrate) или активированный PCC (т.н. «off-label» применение препаратов) [1–6]. Тем не менее опыт такого терапевтического подхода ограничен доклиническими исследованиями, которые показали разные результаты [73–78] и обратимую антикоагуляцию у здоровых добровольцев [79–83] и у нескольких больных. Одно исследование на здоровых добровольцах установило, что 3-фактор PCC нейтрализует действие ривароксабана по генерации тромбина сильнее, чем 4-фактор PCC [84]. При внутричерепных геморрагиях или серьезном кровотечении другой локализации рекомендуется введение PCC в дозе 50 ЕД/кг или активированного PCC в дозе 30–50 ЕД/кг [85]. PCC может быть повторно введен один раз при необходимости [85]. В случае дабигатрана должна быть рассмотрена необходимость гемодиализа с измерением концентраций препарата в крови.

Как отмечалось выше, в настоящее время одобрены моноклональные антитела, направленные против дабигатрана, в частности идаруцизумаб, для пациентов с неконтролируемым кровотечением или для тех, кому требуется срочная операция [87].

**Выводы.** DOACs имеют важные преимущества для краткосрочной профилактики ВТЭ у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, а также для длительного лечения ВТЭ и профилактики инсульта у пациентов с ФП по сравнению с традиционными средствами, в том числе и для сокращения жизнеугрожающих кровотечений. Тем не менее эти антикоагулянты также могут повышать риск геморрагических осложнений, что требует дифференцированного подхода к назначению этих препаратов, управлению дозой и купированию кровотечений. Дальнейшее изучение и более широкое использование апиксабана, ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана в клинической практике поможет выработать врачам наилучшую практику применения этих препаратов. Разработка специфических методов измерения концентрации DOACs и их метаболитов в крови, а также антидотов (нейтрализующих агентов) будет способствовать более эффективному управлению антикоагулянтной терапией и снижению частоты геморрагических осложнений.

## Литература

1. Bristol-Myers Squibb, Pfizer EEIG. Eliquis (apixaban) Summary of Product Characteristics, 2014. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf).
2. Bristol-Myers Squibb Company, Pfizer Inc. Eliquis (apixaban) Prescribing Information, 2014. Available at: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_eliquis.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf).
3. Bayer Pharma AG. Xarelto (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics, 2014. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf).
4. Janssen Pharmaceuticals Inc. Xarelto (rivaroxaban) Prescribing Information, 2014. Available at: [http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto\\_0.pdf](http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto_0.pdf).
5. Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa (dabigatran etexilate) Summary of Product Characteristics, 2014. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf).
6. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Pradaxa (dabigatran etexilate) Prescribing Information, 2014. Available at: [http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf](http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf).
7. *Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — V. 369. — P. 2093–2104.
8. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — V. 369. — P. 1406–1415.
9. *Eikelboom J.W., Weitz J.I.* New anticoagulants // *Circulation.* — 2010. — V. 121. — P. 1523–1532.
10. *Levy J.H., Faraoni D., Spring J.L. et al.* Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting // *Anesthesiology.* — 2013. — V. 118. — P. 1466–1474.
11. *Samama M.M., Guinet C.* Laboratory assessment of new anticoagulants // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2011. — V. 49. — P. 761–772.
12. *Schulman S., Bijsterveld N.R.* Anticoagulants and their reversal // *Transfus. Med. Rev.* — 2007. — V. 21. — P. 37–48.
13. *Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9<sup>th</sup> ed. / American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* — 2012. — V. 141. — e419S–e494S.
14. Bristol-Myers Squibb Canada Inc., Pfizer Canada Inc. Eliquis (apixaban) Product Monograph. 2014. Available at: [http://www.bmscanada.ca/static/products/en/pm\\_pdf/ELIQUIS\\_EN\\_PM.pdf](http://www.bmscanada.ca/static/products/en/pm_pdf/ELIQUIS_EN_PM.pdf).
15. *Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A. et al.* Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — V. 361. — P. 594–604.
16. *Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A. et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial // *Lancet.* — 2010. — V. 375. — P. 807–815.
17. *Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E. et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — V. 363. — P. 2487–2498.
18. *Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — V. 369. — P. 799–808.
19. *Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al.* Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — V. 368. — P. 699–708.

20. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 364. — P. 806–817.
21. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 365. — P. 981–992.
22. Alexander J.H., Lopes R.D., James S. et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 365. — P. 699–708.
23. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — V. 358. — P. 2765–2775.
24. Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E. et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial // *Lancet.* — 2008. — V. 372. — P. 31–39.
25. Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — V. 358. — P. 2776–2786.
26. Turpie A.G.G., Lassen M.R., Davidson B.L. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial // *Lancet.* — 2009. — V. 373. — P. 1673–1680.
27. Eriksson B.I., Kakkar A.K., Turpie A.G.G. et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 2009. — V. 91. — P. 636–644.
28. Turpie A.G.G., Lassen M.R., Eriksson B.I. et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies // *Thromb. Haemost.* — 2011. — V. 105. — P. 444–453.
29. Lassen M.R., Gent M., Kakkar A.K. et al. The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement. — results from the RECORD programme // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 2012. — V. 94. — P. 1573–1578.
30. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — V. 363. — P. 2499–2510.
31. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — V. 366. — P. 1287–1297.
32. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 365. — P. 883–891.
33. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — V. 366. — P. 9–19.
34. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. — a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet.* — 2007. — V. 370. — P. 949–956.
35. Eriksson B.I., Dahl O.E., Huo M.H. et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Thromb. Haemost.* — 2011. — V. 105. — P. 721–729.
36. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement — the RE-MODEL randomized trial // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — V. 5. — P. 2178–2185.
37. The RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery // *J. Arthroplasty.* — 2009. — V. 24. — P. 1–9.
38. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — V. 361. — P. 2342–2352.
39. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z. et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis // *Circulation.* — 2014. — V. 129. — P. 764–772.
40. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — V. 368. — P. 709–718.
41. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — V. 361. — P. 1139–1151.
42. Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D. et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study // *Circulation.* — 2013. — V. 128. — P. 237–243.
43. Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N. American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment / American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> ed/) // *Chest.* — 2008. — V. 133. — P. 257S–298S.
44. Dale B., Eikelboom J.W., Weitz J.I. et al. Dabigatran attenuates thrombin generation to a lesser extent than warfarin. — could this explain their differential effects on intracranial hemorrhage and myocardial infarction? // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2013. — V. 35. — P. 295–301.

45. Eriksson B.I., Quinlan D.J., Eikelboom J.W. Novel oral Factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism // *Ann. Rev. Med.* — 2011. — V. 62. — P. 41–57.
46. Bristol-Myers Squibb. Coumadin (warfarin sodium) Prescribing Information. 2011. Available at: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_coumadin.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf).
47. Troconiz I.F., Tillmann C., Liesenfeld K.H. et al. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (BIBR 1048) in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery // *J. Clin. Pharmacol.* — 2007. — V. 47. — P. 371–382.
48. Weinz C., Schwarz T., Kubitzka D. et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in rats, dogs and humans // *Drug Metab. Dispos.* — 2009. — V. 37. — P. 1056–1064.
49. Mueck W., Kubitzka D., Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways. — pharmacokinetic effects in healthy subjects // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2013. — V. 76. — P. 455–466.
50. Zhang D., He K., Raghavan N. et al. Comparative metabolism of <sup>14</sup>C-labeled apixaban in mice, rats, rabbits, dogs, and humans // *Drug Metab. Dispos.* — 2009. — V. 37. — P. 1738–1748.
51. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate. — an open-label, parallel-group, single-centre study // *Clin. Pharmacokinet.* — 2010. — V. 49. — P. 259–268.
52. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace.* — 2013. — V. 15. — P. 625–651.
53. Stangier J., Stahle H., Rathgen K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment // *J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — V. 48. — P. 1411–1419.
54. Kubitzka D., Roth A., Becka M. et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban — an oral, direct Factor Xa inhibitor // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2013. — V. 76. — P. 89–98.
55. Graff J., Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct Factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment // *Clin. Pharmacokinet.* — 2013. — V. 52. — P. 243–254.
56. Kubitzka D., Becka M., Zuehlsdorf M., Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H<sub>2</sub> antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy subjects // *J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — V. 46. — P. 549–558.
57. Stampfuss J., Kubitzka D., Becka M., Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2013. — V. 51. — P. 549–561.
58. Mendell J., Tachibana M., Shi M., Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct Factor Xa inhibitor, in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* — 2011. — V. 51. — P. 687–694.
59. Turpie A.G.G., Kreuz R., Llau J. et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban — an oral, direct Factor Xa inhibitor // *Thromb. Haemost.* — 2012. — V. 108. — P. 876–886.
60. Lindhoff-Last E., Ansell J., Spiro T., Samama M.M. Laboratory testing of rivaroxaban in routine clinical practice. — when, how, and which assays // *Ann. Med.* — 2013. — V. 45. — P. 423–429.
61. Barrett Y.C., Wang Z., Frost C., Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct Factor Xa inhibitors. — anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay // *Thromb. Haemost.* — 2010. — V. 104. — P. 1263–1271.
62. van Ryn J., Baruch L., Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran // *Am. J. Med.* — 2012. — V. 125. — P. 417–420.
63. Stangier J., Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 2012. — V. 23. — P. 138–143.
64. Stangier J., Rathgen K., Stahle H. et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2007. — V. 64. — P. 292–303.
65. Spyropoulos A.C., Douketis J.D. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery // *Blood.* — 2012. — V. 120. — P. 2954–2962.
66. Gogarten W., Vandermeulen E., van Aken H. et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents. — recommendations of the European Society of Anaesthesiology // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2010. — V. 27. — P. 999–1015.
67. Sié P., Samama C.M., Godier A. et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants. — thrombin or Factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis // *Arch. Cardiovasc. Dis.* — 2011. — V. 104. — P. 669–676.
68. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants

- in patients with non-valvular atrial fibrillation. — executive summary // *Eur. Heart. J.* — 2013. — V. 34. — P. 2094–2106.
69. Healey J.S., Eikelboom J., Douketis J. et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin. — results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial // *Circulation.* — 2012. — V. 126. — P. 343–348.
70. Sherwood M.W., Douketis J.D., Patel M.R. et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation. — results from ROCKET AF // *Circulation.* — 2014. — V. 129. — P. 1850–1859.
71. Weinz C., Buethorn U., Daehler H.P. et al. Pharmacokinetics of BAY 59-7939 — an oral, direct Factor Xa inhibitor — in rats and dogs // *Xenobiotica.* — 2005. — V. 35. — P. 891–910.
72. Khadzhyrov D., Wagner F., Formella S. et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease // *Thromb. Haemost.* — 2013. — V. 109. — P. 596–605.
73. Pragst I., Zeitler S.H., Doerr B. et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model // *J. Thromb. Haemost.* — 2012. — V. 10. — P. 1841–1848.
74. Godier A., Miclot A., Le Bonniec B. et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model // *Anesthesiology.* — 2012. — V. 116. — P. 94–102.
75. Lambourne M.D., Eltringham-Smith L.J., Gataiance S. et al. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate // *J. Thromb. Haemost.* — 2012. — V. 10. — P. 1830–1840.
76. Perzborn E., Gruber A., Tinel H. et al. Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates // *Thromb. Haemost.* — 2013. — V. 110. — P. 162–172.
77. Martin A.C., Le Bonniec B., Fischer A.M. et al. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis // *Int. J. Cardiol.* — 2013. — V. 168. — P. 4228–4233.
78. Zhou W., Zorn M., Nawroth P. et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban // *Stroke.* — 2013. — V. 44. — P. 771–778.
79. Eerenberg E.S., Kamphuisen P.W., Sijpkens M.K. et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. — a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects // *Circulation.* — 2011. — V. 124. — P. 1573–1579.
80. Marlu R., Hodaj E., Paris A. et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers // *Thromb. Haemost.* — 2012. — V. 108. — P. 217–224.
81. Fukuda T., Honda Y., Kamisato C. et al. Reversal of anticoagulant effects of edoxban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents // *Thromb. Haemost.* — 2012. — V. 107. — P. 253–259.
82. Körber M.K., Langer E., Ziemer S., Perzborn E., Gericke C., von Heymann C. Measurement and reversal of prophylactic and therapeutic peak levels of rivaroxaban. — an in vitro study // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2014. — V. 20. — P. 735–740.
83. Khoo T.L., Weatherburn C., Kershaw G. et al. The use of FEIBA(R) in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran // *Int. J. Lab. Hematol.* — 2013. — V. 35. — P. 222–224.
84. Levi M., Moore K., Castillejos C. et al. Comparison of three- and four-factor prothrombin complex concentrates on the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers // *J. Thromb. Haemost.* — 2014. — V. 12. — P. 1428–1436.
85. Pernod G., Albaladejo P., Godier A. et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. — proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) — March 2013 // *Arch. Cardiovasc. Dis.* — 2013. — V. 106. — P. 382–393.
86. Lu G., DeGuzman F.R., Hollenbach S.J. et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa // *Nat. Med.* — 2013. — V. 19. — P. 446–451.
87. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., Eikelboom J. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — V. 373. — P. 511–520.



Несмотря на значительное расширение показаний к применению противотромботических препаратов в клинической практике и прогресс в разработке новых, более эффективных и безопасных препаратов, полностью решить проблему геморрагических осложнений все еще не удастся.

Геморрагические осложнения являются одним из самых серьезных побочных эффектов при применении антикоагулянтов. При назначении антикоагулянтной терапии всегда нужно делать выбор между преимуществами профилактики тромбоэмболических осложнений и опасностью тяжелых, нередко жизнеугрожающих кровотечений.

Тем не менее значительно снизить риск этих осложнений на современном этапе можно при условии правильной клиничко-лабораторной диагностики и оптимального выбора противотромботического препарата. Последнее крайне важно, поскольку уже более 40 лет назад Перлик, один из крупнейших специалистов по антикоагулянтной терапии, утверждал, что абсолютным противопоказанием для применения антикоагулянтов является незнание фармакологии антикоагулянта и патофизиологии тромбозов. Риск геморрагических осложнений не должен рассматриваться отдельно от преимуществ профилактики тромбоэмболических осложнений.

С другой стороны, относительно необходимости правильной клиничко-лабораторной диагностики и выявления показаний к антикоагулянтной терапии очень верно отметил не менее известный ученый Раби, который утверждал, что осторожность при

применении антикоагулянтов «не мать безопасности, а дочь малодушия и некомпетентности».

Знание факторов риска значительно влияет на решение о назначении и выборе антикоагулянтов. При этом перед их назначением следует учитывать следующие факторы риска, связанные с:

- а) пациентом и его индивидуальными особенностями (характер заболевания, коморбидное состояние, возраст, пол (реже), кровотечения в анамнезе, сопутствующий прием других лекарственных препаратов, особенности диеты — последнее важно в большей степени при назначении непрямых антикоагулянтов);
- б) характером, травматичностью и длительностью хирургического вмешательства или инвазивной терапевтической процедуры, если таковые предстоят;
- в) терапией, в частности с видом антикоагулянта, длительностью и интенсивностью терапии.

Чаще геморрагии возникают в местах повреждения целостности сосудистой стенки (например, хирургическая рана, обширная раневая поверхность послеродовой матки и пр.) или в области злокачественной опухоли. Однако значительно реже возможны спонтанные геморрагические осложнения. Механизм возникновения таких геморрагий до конца еще не ясен, хотя следует подчеркнуть, что возникают они при интенсивной (высокими дозами) и длительной антикоагулянтной терапии. Возможно, это связано с наличием микроскопических нарушений целостности сосудистой стенки, которые усиливаются и клини-

чески проявляются кровотечениями при присоединении антикоагулянтной терапии. Вероятно, таков механизм внутримозгового кровотечения у пожилых людей, а также у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Частота геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, по данным различных исследований, значительно варьирует. Это отчасти зависит от различных критериев определения массивности кровотечения, а также от изучаемой популяции. Особое внимание уделяется тяжелым кровотечениям. Под тяжелыми геморрагическими осложнениями понимают кровотечения, требующие госпитализации пациента, гемотрансфузии или приводящие к смертельному исходу. К таким кровотечениям прежде всего относят внутримозговые и ретроперитонеальные кровоизлияния.

Обычно частота геморрагических осложнений меньше по данным рандомизированных исследований по сравнению с большими популяционными исследованиями, так как из рандомизированных исследований, как правило, исключаются пациенты, предрасположенные к кровотечениям, кроме того, в процессе клинических исследований проводится более тщательный лабораторный мониторинг.

### 16.1. Непрямые антикоагулянты

Факторами риска геморрагических осложнений при приеме непрямых антикоагулянтов являются: степень антикоагуляции, возраст и сопутствующие заболевания пациента, одновременное применение влияющих на систему гемостаза препаратов, длительность антикоагулянтной терапии. В среднем, при длительном приеме антикоагулянтов кровотечения, требующие госпитализации, возникают с частотой 1–5% в год [Landefeld et al., 1989].

Важнейшим фактором риска геморрагических осложнений является степень антикоагуляции. Доказано, что минимальный риск кровотечений в сочетании с хорошей защитой от тромбозов наблюдается при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 (2,5) [Levine et al., 2004]. При этом частота тяжелых геморрагических осложнений составляет 1,3% в год. При увеличении МНО на каждую единицу риск внутримозговых кровоизлияний удваивается. Большую роль играет регулярный контроль уровня антикоагуляции (не менее одного раза в месяц, а в случае значительных колебаний МНО — еще чаще).

Риск геморрагических осложнений значительно повышается при колебаниях МНО не зависимо от

уровня антикоагуляции. Чаще кровотечения развиваются в первые месяцы приема непрямых антикоагулянтов. Так, в первый месяц терапии антикоагулянтами риск кровотечений составляет 3%, далее до конца первого года терапии — 0,8%, а в более поздние сроки — 0,3%. Возможно, такую закономерность можно объяснить подбором дозы антикоагулянтов, что приводит к более резким колебаниям МНО в первые месяцы терапии. На сегодня стали доступны портативные экспресс-коагулометры — приборы для определения МНО в домашних условиях, позволяющие постоянно контролировать МНО и предназначенные для пациентов, длительно принимающих непрямые антикоагулянты.

Риск кровотечений повышается с возрастом, особенно у лиц старше 75 лет. В этой группе пациентов риск тяжелых геморрагических осложнений в 5 раз превышает таковой у более молодых пациентов (5,1 и 1% в год соответственно) [Hylek et al., 1994]. Геморрагические осложнения чаще развиваются при наличии сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии, ишемического инсульта в анамнезе, сердечно-сосудистых заболеваниях, почечной недостаточности. Риск как тромбоземболических, так и геморрагических осложнений возрастает при онкологических заболеваниях. По последним данным, не обнаруживается различий в частоте кровотечений у мужчин и у женщин [Levine et al., 2004].

При терапии непрямыми антикоагулянтами после ишемического инсульта риск кровотечений по сравнению с аспирином повышается в 1,2 раза при МНО = 2,1–2,6 и в 9 раз при МНО = 3,0–4,5 [Algra et al., 2003].

У пациентов с фибрилляцией предсердий при применении варфарина риск внутримозговых кровоизлияний увеличивается в 2,4 раза (на 0,3% в год) по сравнению с плацебо и в 2,1 раза по сравнению с пациентами, принимающими аспирин [Hart et al., 1999]. При анализе преимуществ и риска терапии варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий было показано, что применение варфарина у 1000 пациентов с фибрилляцией предсердий позволяет в течение одного года предотвратить 23 ишемических инсульта при развитии кровотечений у 9 пациентов [van Walraven et al., 2002]. В связи с тем что возраст половины пациентов с фибрилляцией предсердий превышает 75 лет, весьма важным является вопрос о повышении риска кровотечений при применении варфарина в этой группе пациентов. В исследовании SPAF II частота геморрагических осложнений у па-

циентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет составила 4,4% в год, а у более молодых пациентов — 1,7% в год. У большинства пациентов кровотечения наблюдались на фоне МНО более 3 [Evans et al., 2001]. Попытки исследовать эффект фиксированной низкой дозы варфарина (1,5 мг в день) были прекращены, что привело к остановке исследования SPAF III, так как первые же результаты свидетельствовали о недостаточности низких доз (МНО < 1,5) для предотвращения инсультов, хотя геморрагические осложнения были очень редки.

Таким образом, хотя варфарин является гораздо более эффективным препаратом для профилактики тромбоэмболических осложнений, чем аспирин, в ряде случаев при высоком риске кровотечений (у пациентов пожилого возраста при наличии дополнительных факторов риска кровотечений и отсутствии других факторов риска тромбозов) предпочтение все же стоит отдавать аспирину.

Риск внутричерепных кровоизлияний гораздо больше у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе, при кардиогенных тромбозах, связанных с искусственными клапанами, чем после ишемического инсульта на фоне фибрилляции предсердий. Так, показано, что риск кровотечений в 10 раз выше после ишемического инсульта, не связанного с фибрилляцией предсердий [Algra et al., 1997].

Риск кровотечений увеличивается при одновременном приеме аспирина и варфарина, даже если МНО не превышает 1,5 [Levine et al., 2004]. В рандомизированном исследовании P. Laffort и соавт. (2000) частота геморрагических осложнений статистически значимо различалась у пациентов с искусственными клапанами (клапан Св. Иуды в митральной позиции у всех пациентов) при приеме варфарина с поддержанием МНО на уровне 2,5–3,5 (8,3%) в год и при одновременном приеме варфарина и аспирина 200 мг/сут (19,2% в год). В целом риск тяжелых кровотечений у пациентов с искусственными клапанами сердца, по данным метаанализа 46 исследований, составляет 1,4% в год [Cannegieter et al., 1994].

На эффекты непрямых антикоагулянтов значительное влияние может оказывать прием других препаратов, воздействующих на систему гемостаза. До конца не решенным остается вопрос о влиянии НПВП на риск кровотечений. Рандомизированные исследования с высоким уровнем доказательности, исследующие данный вопрос, отсутствуют. По данным ряда ретроспективных исследований, прием НПВП повышает риск кровотечений у пациентов, принимающих

непрямые антикоагулянты. Среди госпитализированных по поводу кровотечений пациентов, находившихся на длительной терапии варфарином, 12% указали на прием НПВП. Таким образом, риск кровотечений в данном исследовании при приеме НПВС повышался в 5,8 раза [Knijff-Dutmer et al., 2003]. Однако стоит отметить, что данные исследования имеют ряд ограничений, и окончательные выводы можно будет сделать только после проведения рандомизированных исследований. Эти же авторы указывают на меньший риск кровотечений при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с неселективными НПВП. Сходные данные получены в исследовании L. Mellemkjaer и соавт. (2002): риск кровотечений повышается при приеме НПВП в 3,6 раза по сравнению с общей популяцией и в 11 раз при одновременном применении варфарина. По данным рандомизированного исследования A. Gadisseur и соавт. (2003), прием низких доз парацетамола не связан с повышением риска геморрагических осложнений у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты.

Одним из показаний к применению непрямых антикоагулянтов является вторичная профилактика ВТЭ. По данным метаанализа L. Linkins и соавт. (2003), вероятность геморрагических осложнений у пациентов, принимающих варфарин в течение 3 мес. после эпизода ВТЭ, составляет 2,5%, при этом летальность достигает 13%. Показано, что риск кровотечений у таких пациентов можно снизить на 55%, заменив варфарин на НМГ [Iorio et al., 2003]. Учитывая эффективность и большую безопасность применения НМГ у пациентов с ВТЭ, мы рекомендуем длительную антикоагулянтную терапию с применением НМГ. Что касается пациентов, которым необходима более длительная антикоагулянтная терапия (в частности, с идиопатическим ВТЭ, наследственными формами тромбофилии или АФС) при отсутствии факторов риска геморрагических осложнений, клинически значимая разница в частоте кровотечений при сравнении с коротким сроком приема варфарина наблюдается, если длительность терапии непрямыми антикоагулянтами более чем на год превышает короткие сроки варфаринотерапии [Levine et al., 2004]. Об этом следует помнить при назначении длительной терапии антикоагулянтами.

В последнее время появились исследования о влиянии новых антикоагулянтов на риск геморрагических осложнений. Так, не было обнаружено различий в частоте кровотечений у пациентов, принимающих прямой ингибитор тромбина ксимелагатран, по срав-

нению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий; ксимелагатран по сравнению с аспирином (160 мг/сут) для вторичной профилактики инфаркта миокарда; ксимелагатран по сравнению с варфарином при длительном и коротком курсе терапии ВТЭ [Levine et al., 2004]. Такие данные о безопасности ксимелагатрана позволяют надеяться на успех его применения у пациентов, которым нужна длительная, а иногда и пожизненная антикоагулянтная терапия (пациенты с искусственными клапанами сердца, рецидивирующими тромбозами, наследственными тромбофилиями и АФС). Неоспоримые преимущества этого препарата — отсутствие необходимости лабораторного контроля и возможность перорально приема.

С нашей точки зрения, у родильниц с АФС и рецидивирующими тромбозами, и/или ишемическими инсультами, и/или ТИА в анамнезе показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином после начального курса терапии НМГ. При этом МНО следует поддерживать в пределах 2,0–3,0. Возможно, меньший риск геморрагических осложнений у них может быть результатом того, что, как правило, это молодые женщины, чаще без коморбидных заболеваний (артериальная гипертензия, ИБС и пр.).

Что касается риска геморрагических осложнений антиагрегантов, то следует заметить, что частота спонтанных геморрагий чрезвычайно мала. Однако если аспирин применяется длительно перед хирургическим вмешательством или родами, то риск геморрагий значительно повышается, в особенности если антиагреганты сочетаются с аспирином, НМГ или варфарином. Поэтому за 2 нед. до родов или до кесарева сечения мы рекомендуем отменить аспирин.

## 16.2. Нефракционированный и низкомолекулярный гепарины

В клинической практике гепарин обычно назначается подкожно в малых дозах для профилактики тромбозов и/или таких акушерских осложнений, как синдром потери плода, гестоз, ПОНРП, либо в высоких дозах для лечения острых тромбозов, острого коронарного синдрома, а также операциях на открытом сердце. Следует отметить, что беременные с искусственными клапанами сердца также получают терапевтические дозы гепарина наряду с антиагрегантами (аспирином).

Геморрагическая склонность при назначении терапевтических доз гепарина обусловлена угнетением коагуляции, некоторым снижением функции тром-

боцитов, а также увеличением проницаемости сосудов. Следует отметить, что НМГ, в отличие от НГ, не повышает проницаемость сосудов, что тоже является одной из составляющих более низкого риска геморрагических осложнений по сравнению с НГ.

Риск легких геморрагических осложнений при применении гепарина составляет около 2%, тяжелых — 0,8%, однако в определенных клинических ситуациях частота кровотечений может существенно возрастать. Важнейшим фактором, влияющим на риск геморрагических осложнений, является степень антикоагуляции. Так, при увеличении АЧТВ на каждые 10 с частота тяжелых кровотечений увеличивается на 7% [Levine et al., 2004].

Что касается режима введения НГ, частота геморрагических осложнений ниже при применении постоянной инфузии гепарина, чем при периодических внутривенных инъекциях. При последнем способе введения НГ создаются значительные колебания уровня гепарина в крови, что повышает риск как кровотечений, так и рикошетных тромбозов. Частота геморрагических осложнений не отличается при подкожном введении НГ и при постоянной внутривенной инфузии, а также при длительности внутривенной инфузии НГ в течение 5 и 10 дней [Levine et al., 2004].

Со стороны пациента факторами риска кровотечений являются оперативное вмешательство, недавно перенесенная травма, возраст более 70 лет, почечная недостаточность.

При осложненной гестозом беременности часто имеет место волнообразное течение ДВС-синдрома, что следует учитывать перед назначением гепарина с целью профилактики тромботических осложнений накануне операции кесарева сечения или родоразрешения через естественные родовые пути. Назначение гепарина в таких ситуациях, в отсутствие заместительной терапии плазмой или концентратом факторов, может привести к массивному акушерскому кровотечению в результате сочетания коагулопатического эффекта ДВС-синдрома и ятрогенного — гепарина.

Применение НМГ связано по крайней мере с таким же или несколько меньшим риском кровотечений, что и НГ [Levine et al., 2004]. Не было выявлено различий в частоте геморрагических осложнений при применении НМГ 1 раз в день по сравнению с применением НМГ 2 раза в день [Couturaud et al., 2001]. Не обнаруживается также различий в частоте геморрагических осложнений между НГ и НМГ при длительной терапии ВТЭ. Так, в рандомизированном

исследовании М. Монгеал и соавт. (1994) при сравнении двух режимов терапии: НГ 10 тыс. ЕД и далтепарин 5000 ЕД/сут в течение 3 мес. после эпизода ВТЭ, тяжелых кровотечений не наблюдалось, а частота легких геморрагических осложнений между группами не отличалась.

При остром коронарном синдроме назначение НГ или НМГ без тромболитической терапии не связано с увеличением риска тромбоэмболических осложнений. Риск кровотечений при применении гепарина увеличивается у пациентов с острым ишемическим инсультом (в 2,5 раза увеличивается риск внутричерепных кровоизлияний и в 3 раза — риск тяжелых кровотечений другой локализации) [Gubitz et al., 2003]. Кроме того, риск внутричерепных кровоизлияний повышается в 2,3 раза при одновременном применении гепарина и антитромбоцитарных препаратов у пациентов с острым ишемическим инсультом по сравнению с аспирином, особенно при использовании высоких доз гепарина [Berge et al., 2004].

Дополнительное назначение аспирина наряду с гепарином перед операцией значительно повышает риск геморрагических осложнений. Поэтому у беременных, длительно получавших в течение беременности наряду с профилактическими дозами гепарина аспирин, последний отменяется за 2 нед. до предполагаемого планового родоразрешения или в 35 нед. беременности.

При возникновении кровотечений на фоне АЧТВ менее 80 с необходимо прекратить инфузию гепарина примерно на 1 ч, а затем продолжить инфузию в меньших дозах. При продолжающемся кровотечении рекомендуется введение протамина сульфата (1 мг на 100 ЕД гепарина). Особое внимание требует к себе такое тяжелое геморрагическое осложнение, как внутричерепное кровоизлияние. При возникновении у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, нестерпимых головных болей, тошноты, рвоты, нарушений сознания, а также локальной неврологической симптоматики, прежде всего следует заподозрить внутричерепное кровоизлияние как осложнение терапии. Необходимо срочно провести КТ для подтверждения диагноза и хирургическое вмешательство — дренирование гематомы.

В акушерской практике не следует забывать, что периоперативная антикоагулянтная профилактика гепарином или НМГ может стать причиной повышенной кровопотери во время оперативного родоразрешения, если интраоперационно применяют декстраны или реополиглокин и не учитывается их потенцирующий эффект.

Таким образом, практикующий врач, в том числе акушер-гинеколог, прежде чем назначать антикоагулянтную терапию, должен тщательно оценить соотношение «польза/риск» и в процессе антикоагуляции регулярно осуществлять контроль ее эффективности и безопасности.

## Литература

Algra A., de Schryver E.L.L.M., van Gijn J. et al. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin (Cochrane Review). The Cochrane Library. — Vol. 3. — Update Software, 2003. <http://www.update-software.com>.

Algra A., Franke C.L., Koehler P.J.J. et al. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin // *Ann. Neurol.* — 1997. — V. 42. — P. 857–865.

Berge E., Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy agents for acute ischaemic stroke (Cochrane Review), 2002. Available at: <http://www.update-software.com>.

Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Briet E. Platelets/thromboembolism: thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses // *Circulation.* — 1994. — V. 89. — P. 635–641.

Couturaud F., Julian J.A., Kearon C. et al. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis // *J. Thromb. Haemost.* — 2001. — V. 86. — P. 980–984.

Evans A., Kalra L. Are the results of randomized controlled trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation generalizable to clinical practice // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — V. 161. — P. 1443–1447.

Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial // *Lancet.* — 2003. — V. 362. — P. 1691–1698.

Gadisseur A.P.A., van der Meer F.J., Rosendaal F.R. Sustained intake of paracetamol (acetaminophen) during oral anticoagulant therapy with coumarins does not cause clinically important INR changes: a randomized double-blind clinical trial // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — V. 1. — P. 714–717.

Gubitz G., Counsell C., Sandercock P.A.G. et al. Anticoagulants for acute ischaemic stroke (Cochrane Review).

The Cochrane Library. — 2002. Available at: <http://www.updatesoftware.com>.

*Hart R.G., Benavente O., McBride R. et al.* Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — V. 131. — P. 492–501.

*Hylek E.M., Singer D.E.* Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — V. 120. — P. 897–902.

*Iorio A., Guercini F., Pini M.* Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — V. 1. — P. 1906–1913.

*Knijff-Dutmer E.A.J., Schut G., van de Haar M.A.F.J.* Concomitant coumarin-NSAID therapy and risk of bleeding // *Ann. Pharmacother.* — 2003. — V. 37. — P. 12–16.

*Laffort P., Roudaist R., Rogues X. et al.* Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2000. — V. 35. — P. 739–746.

*Landefeld S., Goldman L.* Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by fac-

tors known at the start of outpatient therapy // *Amer. J. Med.* — 1989. — V. 87. — P. 144–152.

*Levine M.N., Raskob G., Beyth R.J. et al.* Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 287S–310S.

*Linkins L., Choi P.T., Douketis J.D.* Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for with venous thromboembolism: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — V. 139. — P. 893–900.

*Mellemkjaer L., Blot W.J., Sorensen H.T. et al.* Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a populationbased cohort study in Denmark // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 2002. — V. 53. — P. 173–181.

*Monreal M., Lafoz E., Olive A. et al.* Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin // *J. Thromb. Haemost.* — 1994. — V. 71. — P. 7–11.

*van Walraven C., Hart R.G., Singer D.E. et al.* Oral anticoagulants versus aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis // *JAMA.* — 2002. — V. 288. — P. 2441–2448.

### 17.1. Введение

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — редкое, но тяжелейшее осложнение терапии гепарином, ведущее к развитию тяжелых форм венозных и/или артериальных тромбозов иммунного генеза. Кажется парадоксальным, что противотромботический препарат, отнесенный World Health Organization (1997) к категории «жизненно важных» в силу его немедленной антикоагулянтной активности, простоты лабораторного мониторинга и дешевизны, является причиной столь тяжелого, порой катастрофического, тромботического синдрома, когда, по сути, этот препарат призван предотвращать тромбообразование.

Как и АФС, ГИТ — клиничко-патологический синдром, который подразумевает:

- 1) одно и больше необъяснимых клинических проявлений в процессе гепаринотерапии (чаще тромбоцитопения с тромбозом или без такового);
- 2) гепаринозависимые антитела (ГЗА), обнаруживаемые лабораторно.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения кажется абсолютно парадоксальным состоянием: помимо того, что оно возникает на фоне антикоагулянтной терапии, в условиях значительной тромбоцитопении развиваются именно тромботические, а не геморрагические осложнения, а кроме того, переливание тромбоцитной массы у таких пациентов повышает риск тромбоемболий.

Одной из главных проблем, стоящих перед клиническими врачами в случае развития гепарин-индуцированных тромбозов, является и то, что терапия их сложна, поскольку рутинная антикоагуляция (с использованием варфарина) неприемлема и может привести к катастрофическим результатам.

Все это лишний раз свидетельствует о необходимости знаний о причинах, патогенезе, клинике и лечении ГИТ у широкого круга клинических врачей, включая не только гематологов и гемостазиологов, но и акушеров-гинекологов, кардиологов, терапевтов и хирургов.

### 17.2. История открытия

В 1957 г. на V Научной встрече Международного общества ангиологов в Нью-Йорке два врача — Rodger E. Weismann, 43-летний хирург, профессор из Dartmouth Medical School, и Richard W. Tobin — представили 3-летний опыт наблюдения неожиданного развития периферического артериального эмболизма в процессе системной антикоагуляции гепарином у 10 пациентов из Mary Hitchcock Memorial Hospital (Ганновер, штат Нью-Хемпшир). Эти авторы описали эмболы как «необычно длинные, цилиндрической формы, беловато-сероватого цвета, мягкие». Гистологически эмболы состояли в основном из фибрина, тромбоцитов и лейкоцитов; эритроциты встречались крайне редко. Состав этих эмболов отличался от состава тромбов сердца, которые имели темно-красный цвет и содержали достаточное количество клеточных



элементов крови в нормальной пропорции. Это позволило исследователям предположить, что источником эмболов был аортальный тромбоцитарно-фибриновый тромб.

Согласно наблюдениям R.E. Weismann и R.W. Tobin, начало артериального эмболизма приходилось на 7–15-й день терапии гепарином. Множественные тромбоземболии произошли у 9 пациентов, из них 6 человек умерли в результате этих осложнений, а 2 пациента перенесли обширные ампутации. Поскольку клинически тромбоземболические осложнения появились через некоторое время после начала гепаринотерапии, исследователи склонились к мысли, что имеет место иммунная реакция.

Также было отмечено, что дальнейший эмболизм прекращался при отмене гепарина. На основании собственных наблюдений, хирурги рекомендовали быстро уменьшать дозу гепарина, а по возможности и отменять препарат, если подозревается образование тромбоцитарно-фибриновых тромбов аорты на фоне его применения. Кроме того, рекомендовалось агрессивное хирургическое вмешательство и удаление тромбов, так как это позволяло в ряде случаев сохранить пациентам конечности.

Таким образом, R.E. Weismann и R.W. Tobin впервые сформулировали клиническую дилемму: при том что пациентам была необходима антикоагуляция, назначение гепарина усугубляло дальнейшую тромбоземболию, что порождало мнение о тщетности терапии гепарином.

Сообщение R.E. Weismann и R.W. Tobin было воспринято участниками весьма скептически, поскольку ни один из членов Научной встречи не располагал подобными наблюдениями в своей практике. Однако несколькими годами позже Brook Roberts и его коллеги из Университета штата Пенсильвания в Филадельфии также описали пациентов с парадоксальными, необъяснимыми артериальными эмболиями на фоне гепаринотерапии. В течение 9 лет подобные осложнения были зарегистрированы у 11 пациентов. Все эти пациенты получали гепарин в течение 10 дней и более до появления артериальной эмболии. В. Roberts также отмечал нестандартный состав сгустков: они были бледные и состояли в основном из фибрина и тромбоцитов. У всех пациентов развились множественные эмболии. Из четырех смертей три были связаны с эмболией церебральных сосудов и одна — с эмболией мезентериальной артерии.

Научная группа В. Roberts попыталась выяснить патогенез эмболии аорты тромбоцитарно-фибри-

новыми сгустками, которая встречалась чаще, чем тромбоземболия сердца. Более того, высказывалось предположение, что тромб изначально формировался в области повреждения аорты.

Roberts и соавт. также предположили, учитывая отсроченность тромбоземболических осложнений, что имеет место иммунная реакция, которая основана на взаимодействии типа антиген—антитело в результате появления так называемого антигепаринового фактора.

Следующим важным этапом в истории развития представлений о патогенезе ГИТ было открытие, что у пациентов с тромбоземболическими осложнениями на фоне гепаринотерапии отмечается падение количества тромбоцитов. До 1970 г. подсчет количества тромбоцитов не был рутинным лабораторным анализом. Однако в 1969 г. у 78-летнего пациента с раком простаты и ТЭЛА Natelson и соавт. отметили значительное падение количества тромбоцитов к 10-му дню гепаринотерапии. Правда, здесь ирония судьбы заключалась в том, что в этом случае парадоксальные тромбозы не развились. А поскольку, помимо этого, отмечались признаки ДВС-синдрома (снижение уровня фибриногена менее 0,5 г/л, фибрина/фибриногена), то падение количества тромбоцитов расценили как тромбоцитопению потребления, характерную для ДВС-синдрома. Однако обращает на себя внимание тот факт, что исследования *in vitro* показали снижение количества тромбоцитов в цитратной плазме пациента при добавлении гепарина. А это указывало на причинно-следственную связь между гепаринотерапией и тромбоцитопенией.

Существование связи между тромбоцитопенией, гепаринотерапией и тромбоземболизмом было признано только после исследований, проведенных сосудистым хирургом D. Silver и двумя резидентами клиники — G.R. Rhodes и R.H. Dixon. Они представили, помимо клинических проявлений, лабораторные подтверждения указанной взаимосвязи. У первых двух пациентов, описанных Silver и соавт., развилась тяжелая тромбоцитопения ( $8 \times 10^9/\text{л}$  и  $10 \times 10^9/\text{л}$ ) наряду с инфарктом миокарда, петехиальной сыпью и гепаринорезистентностью. После отмены гепарина количество тромбоцитов восстанавливалось до нормальных значений, тогда как при возобновлении гепаринотерапии через 1 нед. после восстановления количества тромбоцитов вновь быстро развивалась тромбоцитопения.

Иммунный генез синдрома был подтвержден лабораторно.

Во-первых, было обнаружено повышенное потребление тромбоцитов, о чем свидетельствовало повышение количества мегакариоцитов, а также немедленное развитие тромбоцитопении после возобновления гепаринотерапии.

Во-вторых, у обоих пациентов была подтверждена циркуляция субстанции, активирующей тромбоциты: сыворотка пациентов (но не контрольная сыворотка) вызывала агрегацию донорских нормальных тромбоцитов в присутствии гепарина.

В-третьих, агрегирующая субстанция была идентифицирована как IgG путем фракционирования плазмы пациентов, что продемонстрировало наличие гепаринозависимой, комплемент-фиксированной активности IgG-фракции.

Последующие наблюдения позволили в 1977 г. Rhodes и соавт. заявить, что ГИТ — это отличный от других специфичный синдром. Таким образом, впервые была выдвинута концепция иммунообусловленного гиперкоагуляционного состояния, предрасполагающего к развитию тромбоемболизма в ассоциации с тромбоцитопенией.

Следующий этап исследований патогенеза ГИТ был посвящен изучению антител. В 1975 г. Fratantoni и соавт. описали пациента с тяжелой тромбоцитопенией ( $4 \times 10^9/\text{л}$ ) и ТЭЛА, развившимися после назначения терапевтической дозы гепарина с целью терапии ТГВ. После отмены препарата количество тромбоцитов нормализовалось. Исследования *in vitro* показали, что сыворотка пациента вызывала не только агрегацию, но и высвобождение серотонина из нормальных донорских тромбоцитов в присутствии гепарина. И хотя было заявлено о факторе, активирующем тромбоциты, доказательств того, что это — антитело, не было представлено.

В течение последующих 5 лет по меньшей мере 8 исследовательских групп подтвердили, наблюдая пациентов с ГИТ, наличие ГЗА, активирующих тромбоциты. Vabcock и соавт. (1976) при этом заявили, что «этот синдром может развиваться гораздо чаще, чем это подозревалось».

Дальнейшие исследования явно показали, что артериальные и венозные тромботические осложнения, наряду с тромбоцитопенией, могли развиваться уже на 5-й день терапии гепарином, при этом обнаруживались и тромбоцит-активирующие антитела.

В 1979 г. Jonatan Topp и соавт. сообщили, что «белый» тромб характеризует ГИТ и состоит из фибрина и агрегированных тромбоцитов. Исследователи применяют термин «белый стусток» для описания арте-

риального тромба. Однако, как это ни парадоксально, эта же группа исследователей сделала первое сообщение о возникновении *phlegmasia cerulea dolens*, которая прогрессировала вплоть до развития гангрены конечностей у 2 пациентов с ГИТ (при этом имел место синдром «красного» венозного тромба, но не «белого» стустка). Хотя из этого следовало, что при ГИТ-синдроме возможно развитие не только артериальных («белых») тромбов, но и венозных «красных», но тем не менее термин «синдром белого стустка» фактически стал синонимом ГИТ-синдрома и в Европе, и в Северной Америке, несмотря на неспецифичность «белого» тромба для ГИТ (тот же «белый» тромб обнаруживается, например, и при АФС).

В 1980 г. исследователи Bell и Royall пришли к заключению, что частота возникновения тромбоцитопении была выше (26%) у пациентов, получавших бычий гепарин (из бычьих легких), чем у тех (8%), кто получал свиной гепарин (из слизистой кишечника свиней).

Однако эти же исследователи одновременно обнаружили, что ни у одного из 52 обследованных пациентов не наблюдалась циркуляция тромбоцит-активирующих антител. Данное обстоятельство и послужило для Bell основанием для отрицания представления, что ГИТ является иммунообусловленным феноменом.

Более того, позже появились данные других исследователей, которые отмечали развитие тромбоцитопении на фоне гепаринотерапии в отсутствие антител и тромботических осложнений.

Результатом этой случайной находки стала большая путаница в терминологии, так как термины «гепарин-индуцированная тромбоцитопения» или «гепарин-связанная тромбоцитопения» применялись во всех случаях развития тромбоцитопении на фоне гепаринотерапии — будь то с циркуляцией антител или без нее.

Тем не менее другие исследователи все еще продолжали регистрировать случаи развития тромбоцитопении на фоне гепаринотерапии с развитием тяжелых тромботических осложнений и циркуляцией антител. Исследователи из Австралии во главе с доктором Beng Chong (1981) опубликовали в журнале «Lancet» свои наблюдения и выделили две формы ГИТ — иммунную и неиммунную.

В 1989 г. Platelet Immunobiology Workshop в штате Милуоки была формально принята классификация ГИТ. Раннюю неиммунную тромбоцитопению на фоне гепаринотерапии обозначили как ГИТ I, а иммунную с относительно поздним началом — ГИТ II.

Эти термины до сих пор используются для дифференциации механизма ГИТ и, соответственно, степени тромбоопасности.

Следующим важным этапом в изучении ГИТ явилась разработка и оптимизация методов лабораторной диагностики. Большинство клинических лабораторий занялось изучением агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с диагнозом ГИТ. Однако основной проблемой, с которой сталкивались исследователи, была низкая чувствительность метода, а также технические ограничения, связанные с необходимостью одновременного исследования большого количества образцов крови пациентов и группы контроля.

В 1983 г. научные сотрудники лаборатории Макмастерского университета John Kelton и Dave Sheridan преодолели проблему низкой чувствительности лабораторных методов, обнаружив, что отмытые тромбоциты в суспензии с буфером, содержащим физиологические концентрации бивалентных катионов, очень чувствительны к активации под действием ГИТ-сыворотки (сыворотка пациентов с ГИТ). Этот метод исследования, известный как исследование реакции высвобождения серотонина (SRA — platelet serotonin release assay), является модификацией метода с отмытыми тромбоцитами, разработанного в лаборатории доктора Fraser Mustard (Макмастерский университет). В частности, необходимость наличия в реакционной системе физиологических концентраций кальция (бивалентные катионы) была обоснована тем, что артефакты в процессе агонист-индуцированной активации тромбоцитов были вызваны низким содержанием кальция в цитратной плазме. Одним из таких артефактов, обусловленных наличием цитрата, была двухфазная агрегация, вызываемая агонистом АДФ. В присутствии же физиологических концентраций кальция наблюдалась однофазная кривая агрегации тромбоцитов под действием АДФ.

Sheridan и соавт. также отметили важную особенность: активация тромбоцитов строго зависит от концентрации гепарина в ГИТ-сыворотке — активацию тромбоцитов вызывали терапевтические (0,05–1 ЕД/мл), а не высокие (10–100 ЕД/мл) концентрации гепарина, что свидетельствовало о необходимости по крайней мере двухразовой экспозиции гепарина для высвобождения серотонина из тромбоцитов и, соответственно, активации тромбоцитов (так называемый «two point»-профиль ГИТ).

Позже Greinacher и соавт. (1994) продемонстрировали, что высокие концентрации гепарина в растворе

вызывают высвобождение PF4 из комплекса PF4—гепарин, ковалентно связанного с твердой фазой. Это, соответственно, сопровождалось и уменьшением связывания ГИТ-антител с поверхностью тромбоцитов. Таким образом, было предположено, что, вероятно, ингибция активации тромбоцитов высокими концентрациями гепарина связана с подобным же механизмом «разрушения» мультимолекулярных антигенных комплексов на тромбоцитарной поверхности.

В 1992 г. Jean Amiral, сотрудник лаборатории Dominique Meyer, впервые сообщил, что антиген, распознаваемый ГИТ-антителами, представляет собой комплекс гепарина с PF4-эндогенным протеином ос-гранул тромбоцитов. Это важное открытие, с одной стороны, способствовало интенсивному изучению патогенеза ГИТ сразу несколькими лабораториями, а с другой — легло в основу разработки иммуноферментной техники определения ГИТ-антител.

Первым толчком к открытию нового патологического механизма ГИТ и тромбоцических расстройств стало обнаружение Kelton и соавт. критической роли Fc-рецепторов тромбоцитов в процессе активации тромбоцитов.

История разработки методов терапии ГИТ по сути началась с 1982 г., если не считать такие хирургические методы, как ампутация конечностей в случае развития гангрены и тромбэктомия.

В 1982 г. профессор Job Hagenberg из Гейдельбергского университета впервые успешно применил экспериментальный гликозаминогликановый антикоагулянт данапароид у 48-летнего американца с ТГВ и ТЭЛА, лечение гепарином у которого осложнилось тромбоцитопенией и прогрессированием венозного тромбоза. В течение последующих 6 лет у данного пациента наблюдались эпизоды рецидивирующих тромбозов, которые также успешно купировались данапароидом.

В дальнейшем проводились крупные рандомизированные исследования по применению данапароида в клинической практике. Параллельно с исследованием возможностей применения данапароида для лечения ГИТ II велись исследования по применению других противотромботических препаратов.

С давних пор человечество использовало лекарственные пиявки (*Hirudo medicinalis*) для медицинских целей. Наблюдения свидетельствовали, что пиявки могут предотвращать свертывание крови. В связи с этим еще в начале XX в. делались попытки использовать препараты из нативного сырья пиявки с лечебной целью. Однако гирудотерапия на то время

была весьма дорогостоящей, а поэтому была расценена как неосуществимая.

Тем не менее после Первой мировой войны Хаас в университете Justus-Liebig в Гиссене (Германия) приступил к экспериментам с использованием сырых экстрактов голов пиявок во время гемодиализа. Основным осложнением в процессе экспериментов на животных были кровотечения. Однако первые исследования у пациентов оказались обнадеживающими — геморрагических осложнений при гемодиализе не наблюдалось.

В 1956 г. доктором F. Markwardt из университета Emst-Moritz-Amtdt в Грейфсвальде была начата работа по выделению активного компонента из экстракта пиявок.

Доктор Andreas Greinacher впервые применил комбинационный гирудин — лепирудин — для антикоагуляции у пациента с острой ГИТ II после трансплантации сердца. В результате препарат был одобрен для парентерального введения с целью лечения ГИТ II как Евросоюзом (1997), так и США (1998).

Исследования с использованием варфарина для антикоагуляции у пациентов с ГИТ II и венозными тромбозами показали, что этот препарат может усугубить тромбоз, а у некоторых пациентов способствует развитию варфарин-индуцированных некрозов кожи. Эти наблюдения еще раз подтвердили сложные механизмы формирования тромбофилии у пациентов с ГИТ II и нарушения прокоагулянтно-антикоагулянтного баланса при лечении ГИТ II антагонистами витамина К.

В последние годы ГИТ II рассматривается как синдром, характеризующийся множеством протромботических нарушений, включая не только активацию тромбоцитов и эндотелиальных клеток, но и значительную активацию путей свертывания крови. Такая концепция является основой для разработки оптимальной противотромботической терапии, направленной на снижение образования тромбина у пациентов с ГИТ II.

### **17.3. Современные представления о гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Определение и эпидемиология**

В настоящее время ГИТ и связанный с ней тромбоз относят к группе иммунных или, как их еще называют, антителоопосредованных тромбозов. В это понятие включены также тромбозы при АФС и ауто-

иммунной тромботической тромбоцитопенической пурпуре, при которой антитела образуются к vWF.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения — самостоятельный клиничко-патологический синдром, вызванный образованием тромбоцит-активирующих антител, распознающих в качестве антигенной мишени комплексы PF4—гепарин.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения является довольно редким осложнением гепаринотерапии. Частота ГИТ II в среднем составляет 1–5%. Частота ГИТ считается высокой, если это осложнение возникает более чем у 1% пациентов, средней, если ГИТ развивается у 0,1–1% пациентов, и низкой, если ГИТ развивается менее чем у 0,1% пациентов [Warkentin et al., 2004]. Особенно часто гепарин-индуцированные антитела выявляются у пациентов кардиохирургических стационаров (35–65% случаев), которые получают во время операции в условиях искусственного кровообращения большие дозы нефракционированного гепарина. Однако клинические проявления ГИТ при этом развиваются не столь часто (1–3%). К группе высокого риска развития ГИТ относятся также пациенты, получающие нефракционированный гепарин в течение как минимум 1 нед. после ортопедических операций, операций на сосудах или тяжелых абдоминальных операций.

В группу среднего риска входят пациенты терапевтического стационара и беременные, профилактически получающие НГ или НМГ после первоначальной терапии НГ, а также пациенты, получающие НМГ в послеоперационном периоде.

Низкий риск ГИТ наблюдается у пациентов терапевтического стационара или беременных, профилактически получающих НМГ. Так, лишь у одной женщины из 1167 беременных было выявлено развитие ГИТ [Sanson et al., 1999]. Вероятно, меньшая частота ГИТ у беременных по сравнению с общей популяцией обусловлена общим состоянием иммунодепрессии, свойственным беременности.

Пристальное внимание врачей всех специальностей к проблеме ГИТ связано с очень тяжелыми последствиями этой патологии: в 35–70% случаев тромбоцитопения сопровождается развитием тромбозов, в 20% случаев возникает необходимость в ампутации, а в 30% ГИТ приводит к летальному исходу [Warkentin et al., 2005]. Проблема становится все более актуальной в связи с широким внедрением гепарина в клиническую практику для лечения тромбозов, в то же время тромбозы являются наиболее характерным проявлением ГИТ. На настоящий момент, несмотря

на значительные успехи в изучении этой проблемы, диагностика и терапия ГИТ являются весьма сложными задачами. Для их решения внимание ученых направлено на разгадку патогенетических механизмов этого тяжелейшего осложнения.

Выраженная ассоциация ГИТ с венозными и артериальными тромбозами, на первый взгляд, представляет поразительный парадокс. В то же время тромбоцитопения сама по себе встречается в медицине довольно часто, являясь неспецифичным лабораторным признаком, порой даже не всегда распознаваемым в случае отсутствия каких-либо клинических проявлений. Таким образом, тромбоцитопения с тромбоцитарными проявлениями или без таковых в процессе гепаринотерапии отнюдь не обязательно указывает на ГИТ. В то же время многие клинико-патологические проявления других заболеваний могут напоминать таковые при ГИТ.

Различают два типа ГИТ:

- ◆ ГИТ I — неиммунная (неидиосинкратическая) тромбоцитопения;
- ◆ ГИТ II — иммунная (идиосинкратическая) тромбоцитопения.

Характеристика ГИТ I

1. Эпизод тромбоцитопении развивается относительно рано — в основном в первые дни терапии гепарином или даже в первые часы.
2. «Мягкая» тромбоцитопения: падение числа тромбоцитов на 10–30% от исходного уровня.
3. Клинические проявления отсутствуют.
4. Механизм: гепарин-индуцированная неиммунная агрегация тромбоцитов. Тромбоцитопения носит транзиторный характер, число тромбоцитов нормализуется при продолжающейся гепаринотерапии.
5. Терапия: не требуется.
6. Взаимосвязь с ГИТ II, вероятно, отсутствует.
7. Причиной ГИТ I, возможно, является способность гепарина усиливать небольшую активность тромбоцитов и вызывать гиперагрегацию. Так, *in vitro* гепарин вызывает развитие умеренной агрегации тромбоцитов. Возможно, этот эффект проявляется и *in vivo* и особенно выражен в случае предшествующей активации тромбоцитов у пациентов с коморбидными состояниями.

**Характеристика ГИТ II.** Гепарин-индуцированная тромбоцитопения типа II — спорадические изолированные случаи тяжелой тромбоцитопении с поздним началом (на 4–14-й день), которые являют-

ся иммунообусловленными и часто ассоциируются с катастрофическим тромбозом, реже — с кровотечением.

Клинические характеристики ГИТ II

1. Тромбоцитопения, являясь иммунообусловленной, обычно развивается на 4–14-й день (в среднем на 10-й день).
2. Значительное падение количества тромбоцитов, обычно до 30–60 тыс./л, однако может снижаться до 5000 на 1 мкл; падение количества тромбоцитов на 50% от исходного уровня.
3. В редких случаях при снижении количества тромбоцитов менее  $30 \times 10^9/\text{л}$  ГИТ II ассоциируется с тяжелым кровотечением.

4. Факторы риска ГИТ II (табл. 17.1):

- а) ГИТ II может развиваться при любом способе введения гепарина:
  - наиболее часто при длительной инфузии нефракционированного гепарина в терапевтических дозах;
  - чаще при внутривенной инфузии, чем при подкожном введении гепарина;
  - чаще при применении более высоких доз, чем низких; наиболее часто вызывается бычьим НГ, реже — свиным НГ, значительно реже — НМГ.

Исключительно редки случаи ГИТ II при:

- применении очень низких доз НГ, используемых для поддержания катетера открытым (гепаринизированных катетеров (3 ЕД/ч)), или для промывания катетеров гепарином (500 ЕД/сут), или для покрытия стенок катетера легочной артерии;
  - применении НМГ, таких как фраксипарин, эноксапарин, фрагмин [Locke et al., 2005];
- б) ГИТ может развиваться в течение нескольких часов (в течение 24 ч) у пациентов, которые ранее также получали гепарин (в течение последних 100 дней) при сохранении в крови циркулирующих гепаринозависимых антител;
  - в) чаще встречается в послеоперационном периоде, в том числе после кесарева сечения (в основном венозный тромбоз);
  - г) часто развивается у пациентов после ортопедических и кардиохирургических операций, у находящихся в отделениях интенсивной терапии.

Таблица 17.1

Факторы риска ГИТ [Warkentin et al., 2005]

Фактор риска	Относительный риск
Риск больше при применении НГ, чем НМГ	10–40
Длительность терапии (ГИТ чаще развивается через 4–14 дней терапии)	5–10
В послеоперационном периоде риск ГИТ выше, чем у пациентов терапевтического стационара или при применении гепаринов во время беременности	3–5
Женский пол	1,5–2

Тромбоцитопения служит в первую очередь сигналом опасности надвигающегося тромбоза. Надропарин кальция в исследовании *in vitro* продемонстрировал минимальный ГИТ-потенциал и профиль активации тромбоцитов по сравнению с эноксапаринином натрия, далтепаринином натрия и нефракционированным гепарином [Fareed J., Walenga J.M., Hoppensteadt D., Huan X., Nonn R. Biochemical and Pharmacologic Inequivalence of Low Molecular Weight Heparins // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1989. — V. 556. — P. 333–353]. О возникновении тромбоцитопении в рамках ГИТ II можно думать при очевидной резистентности к гепарину или при развитии после болюсной внутривенной инъекции гепарина синдрома, включающего озноб, лихорадку и другие системные симптомы.

Клинически ГИТ-обусловленные тромбозы могут возникать по крайней мере четырьмя путями:

- 1) тромбоз может предшествовать гепаринотерапии, в связи с чем гепарин и назначается;
- 2) ГИТ может клинически проявляться в форме свежих тромбозов (почти у 50% пациентов) на фоне гепаринотерапии и падения количества тромбоцитов;
- 3) тромбоз может возникнуть после прекращения гепаринотерапии и раннего восстановления количества тромбоцитов;
- 4) тромбоз может произойти после полного восстановления количества тромбоцитов.

Кроме того, здесь может присутствовать и еще один, дополнительный, важный фактор: если гепарин был назначен, то, естественно, еще до его назначения присутствовали факторы риска развития тромбоза. Таким образом, происходит потенцирование тромбофилии, которая реализуется в форме тромбоза.

Наиболее опасно развитие ГИТ у пациентов с наследственной тромбофилией и АФС, так как в этих случаях также имеет место потенцирование тромбофилии. Кроме того, АФС также характеризуется активацией и гиперагрегацией тромбоцитов, что объясняет характерный для АФС «белый стукот». При сочетании АФС и ГИТ риск развития фатальных тромбозов и КАФС теоретически может повышаться. Тем не менее количество клинически обследованных больных пока еще не так велико, чтобы можно было определить частоту и степень риска тромбозов при

Таблица 17.2

Клинические параллели между ГИТ и АФС

Признак	ГИТ	АФС
Тромботический парадокс	Тромбозы наряду с тромбоцитопенией	Тромбозы наряду с удлинением коагуляционных тестов (+/- тромбоцитопения)
Спектр тромботических проявлений	Венозные и артериальные тромбозы, надпочечниковые инфаркты, тромбозы мозговых синусов	Венозные и артериальные тромбозы, надпочечниковые инфаркты, тромбозы мозговых синусов
Степень тяжести тромбоцитопении	Легкая или умеренная	Легкая или умеренная
Лабораторная диагностика: 1. Функциональный (коагуляционный) метод 2. Исследование антигена	1. Исследование активации тромбоцитов (НРА, РТА) 2. Выявление антигена PF4—гепарин (ИФА)	1. ВА (удлинение ФЛ-зависимых коагуляционных тестов) 2. аКЛ; анти- $\beta_2$ -GPI; антитела к антипротромбину, антифосфатидилсерину; антитела к подгруппе фосфолипидов (ИФА)
Патогенез	Активация тромбоцитов через Fc-рецепторы; активация эндотелия вследствие иммунного повреждения	Многокомпонентный патогенез; среди основных составляющих патогенеза — иммунная активация тромбоцитов (через Fc-рецепторы) и активация эндотелия вследствие иммунного повреждения

сочетании ГИТ с генетически обусловленной тромбофилией и АФС. Впервые параллель между ГИТ и АФС обнаружил Agnout (1996), который предположил, что в обоих случаях имеет место Ig-опосредованная активация тромбоцитов как причина тромбозов (табл. 17.2).

Для профилактики развития ГИТ при АФС необходимо применять НМГ у пациентов с АФС и контролировать количество тромбоцитов до и в течение гепаринотерапии.

**Клинические проявления.** ГИТ II может быть причиной широкого спектра тромботических и других осложнений гепаринотерапии (табл. 17.3).

Причина, по которой тромбоз развивается в тех или иных сосудах, до сих пор не установлена. Артериальные тромбозы возникают чаще у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), особенно после коронарных шунтирований или других форм сосудистой хирургии, получающих гепарин, в то время как венозные — наиболее часто у больных с предшествующими хирургическими вмешательствами. Таким образом, тромбоз, как правило, развивается в участках повреждения сосудистой стенки.

Венозные тромбозы при ГИТ II примерно в 50% случаев могут осложняться легочной эмболией. Артериальные тромбы в большинстве случаев состоят в основном из тромбоцитов. Наиболее часто поражаются артерии нижних конечностей, хотя могут быть вовлечены в процесс и другие (ЦНС, коронарные — с развитием ИМ, верхних конечностей, мезентериальные, почечные или спинальные). Редким, но грозным проявлением венозного тромбоза может быть тромбоз надпочечниковых вен, ведущий к кровоизлиянию в надпочечники и острой надпочечниковой недостаточности.

Основной парадокс ГИТ — развитие тромбозов, но не геморрагии. Спонтанные геморрагии не характерны для ГИТ, и петехии обычно не наблюдаются даже при количестве тромбоцитов менее  $10 \times 10^9$  /л. Объяснением этому феномену может быть значительная активация тромбоцитов *in vivo* и выброс прокоагулянтных субстанций — микрочастиц тромбоцитов. Таким образом, ГИТ является тромбофилическим состоянием, сопровождающимся гипертромбинемией наряду с активацией агрегации тромбоцитов.

Таблица 17.3

Тромботические проявления ГИТ II

Локализация	Характеристика
Венозные тромбозы	Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, часто билатерально; острый, прогрессирующий, рецидивирующий (50%), легочная эмболия (25%). ТГВ верхних конечностей, часто в области венозного катетера (10%). Геморрагические инфаркты надпочечников, двусторонние с острой или хронической венозной недостаточностью, реже односторонние (3%). Венозные тромбозы других локализаций: синусов твердой мозговой оболочки, мезентериальных вен (менее 3%)
Артериальные тромбозы	Встречаются в 4 раза реже, чем венозные тромбозы. Тромбоз артерий верхних и нижних конечностей (илиофemorальный тромбоз с острой ишемией или ИМ) (5–10%). Тромботический инсульт (3–5%), ИМ (3–5%). Артериальные тромбозы других локализаций: мезентериальные артерии, дистальные ветви аорты, почечные артерии, инфаркт спинного мозга (менее 3%). Внутрисердечные тромбозы ( <i>in situ</i> в результате эмболизации ТГВ)
Сосуды микроциркуляторного русла	Гангрена нижних конечностей или некрозы кожи с вовлечением груди, живота, бедер, спровоцированные применением не прямых антикоагулянтов (5–10% пациентов с ГИТ II, принимающих не прямые антикоагулянты), акральная ишемия нижних конечностей или сетчатое ливедо (проявления декомпенсированного ДВС-синдрома, при котором развивается гипофибриногенемия, приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов, что приводит к множественным венозным и артериальным тромбозам и органной недостаточности) (менее 3%)
Поражение кожи на месте подкожных инъекций гепарина	Эритематозные и некротические повреждения (5–10%)
Острые системные реакции через 5–30 мин после внутривенного струйного введения гепарина («псевдо-тромбоэмболический синдром»)	Воспалительные: лихорадка, озноб, гиперемия. Кардиореспираторные: тахикардия, тахипноэ, диспноэ, гипертензия, боль в груди. Неврологические: головная боль, транзиторная амнезия. Гастроинтестинальные: диарея. Внезапная остановка сердца



Несмотря на противоречивые данные относительно частоты артериальных и венозных тромбозов при ГИТ, большинство исследователей склоняется к мысли, что преобладают венозные тромбозы. При этом ТЭЛА развивается гораздо чаще, чем артериальные тромбозы. Если тромботические осложнения, наиболее часто ассоциирующиеся с ГИТ, расположить в возрастающем по тяжести порядке, то выстроится следующий ряд: дистальный ТГВ → проксимальный ТГВ → двусторонний ТГВ (проксимальный или дистальный) → легочный эмболизм.

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей — наиболее частое тромботическое проявление ГИТ. В большинстве случаев венозный тромбоз обширен и нередко двусторонний. При этом в 50% случаев ТГВ осложняется легочным эмболизмом. Согласно данным Warkentin (1998), отмечается некоторое превалирование левостороннего тромбоза нижних конечностей. Возможно, это связано с тем, что левая подвздошная вена пересекается с левой подвздошной артерией, что способствует увеличению венозного давления в левой конечности. Беременность еще более усиливает этот феномен, чем объясняется значительное доминирование (более 95%) ТГВ левой нижней конечности.

Тромбоз глубоких вен верхних конечностей встречается в среднем у 5% пациентов с ГИТ. Как правило, в этих случаях ТГВ развивается в месте введения внутривенного катетера. В большинстве случаев (около 86%) развивается правосторонний тромбоз, поскольку, как правило, катетеры устанавливаются в правую яремную вену или другие центральные сосуды справа. При этом происходит наложение системного фактора (ГИТ) и местного — повреждение сосудистого эндотелия, что ведет к тромбированию верхних конечностей.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения является существенным фактором риска рецидива венозных тромбозов.

Венозная гангрена нижних конечностей (акральный некроз, развивающийся в конечностях при ТГВ) является одним из клинических синдромов, ассоциированных с ГИТ. Дополнительные признаки: а) отсутствие окклюзии крупных артерий (пульс определяется пальпаторно или с помощью доплерометрии); б) обширная тромботическая окклюзия крупных и мелких вен, а также венул; в) характерны надтерапевтические значения МНО, как правило, больше 4.

Впервые связь между венозной гангреной нижних конечностей и ГИТ была обнаружена Towne и соавт. в 1979 г. Было отмечено, что дистальной гангрене предшествовало продромальное состояние — воспаленная синюшная болезненная конечность (phlegmasia

serulea dolorens). Последующие же сообщения свидетельствовали, что данное осложнение развивалось на фоне варфаринотерапии.

Как это ни парадоксально, антикоагулянтная терапия кумариновыми производными является критическим фактором прогрессирования ТГВ вплоть до венозной гангрены конечностей. Лабораторные исследования этого феномена демонстрируют персистирующее тромбинообразование (повышение уровня ТАТ) наряду со сниженной активностью РС. Для развития антикоагулянтного эффекта варфарина требуется в среднем 48–120 ч, при этом изначально наблюдается снижение уровней витамин К-зависимых естественных антикоагулянтов РС и PS, т.е. увеличивается протромботический потенциал. Высокое МНО при этом является суррогатным маркером значительного падения уровня РС (наряду с фактором свертывания VII). Применение варфарина может быть особенно опасным у пациентов с изначально имеющейся тромбофилией и нарушениями в системе РС (например, при мутации FV Leiden или при приобретенной резистентности к APC при АФС).

При применении препаратов кумаринового ряда риск гангрены нижних конечностей составляет от 5 до 20% [Warkentin et al., 2004]. Венозная гангрена конечностей является клиническим проявлением глубокого дисбаланса в функционировании прокоагулянтной и естественной антикоагулянтной систем, что приводит к повышенному тромбинообразованию.

Наряду с венозной гангреной, на фоне варфаринотерапии возможно развитие других типичных кумарин-индуцированных некрозов кожи центральной неакральной локализации (грудь, живот, бедра).

Отмечались случаи возникновения гангрены даже в процессе комбинированной терапии варфарином и анкродом, поскольку тромбинообразование увеличивалось при лечении ГИТ анкродом, что предрасполагало к повышению риска венозной гангрены в условиях варфаринотерапии. В то же время венозная гангрена не наблюдается у пациентов с ГИТ, которые наряду с варфарином получают препараты, ингибирующие образование тромбина или непосредственно тромбин (например, данапароид, лепирудин, аргатробан).

Синдрома кумарин-индуцированных некрозов можно избежать у пациентов с острым ГИТ, если назначение варфарина отсрочено. После назначения препаратов, ингибирующих образование тромбина (например, данапароид), или прямых ингибиторов тромбина (рефлюдан) варфарин можно назначать только при уровне тромбоцитов более  $100 \times 10^9/\text{л}$  (лучше при уровне более  $150 \times 10^9/\text{л}$ ).

Хотя тромбоз мозговых синусов не является характерной причиной инсультов у пациентов с ГИТ, при некоторых состояниях и заболеваниях он не так уж и редок. Как правило, тромбоз мозговых синусов происходит при наличии, помимо ГИТ, дополнительных факторов, к каковым относятся беременность, генетически обусловленная тромбофилия, АФС, миелопролиферативные заболевания и т.д. На аутопсии в синусах обнаруживаются «белые сгустки». Заподозрить возможный тромбоз мозговых синусов следует при развитии прогрессирующих фокальных неврологических симптомов, сумеречности сознания, припадков или головной боли в процессе гепаринотерапии.

Учитывая системный характер нарушений при ГИТ, клиницист должен принимать во внимание возможность вовлечения надпочечников в патологический процесс. Подозрение на двусторонний инфаркт надпочечников должно возникать при появлении у пациентов с тромбоцитопенией боли в животе и гипотензии на фоне гепаринотерапии. У некоторых пациентов появляется лихорадка и обнаруживается гипонатриемия. В таких случаях необходимо применение кортикостероидов во избежание смерти от хронической почечной недостаточности. Для одностороннего инфаркта надпочечника типичны боль в боковой части живота с одной стороны и отсутствие признаков надпочечниковой недостаточности. Эти геморрагические проявления ГИТ вызваны тромбозами надпочечниковых вен с последующим геморрагическим некрозом надпочечников.

Похожая картина наблюдается и при ДВС-синдроме, когда развивается геморрагический инфаркт надпочечников (синдром Уотерхауса–Фридериксена) и при КАФС.

Хотя практически у всех пациентов с ГИТ развивается гипертромбинемия, декомпенсированный ДВС-синдром развивается, по различным данным, только у 5–10%. Однако развивающаяся при ДВС-синдроме приобретенная недостаточность естественных антикоагулянтов (РС, АТ III — в первую очередь) усугубляет тромбофилию при ГИТ и способствует развитию тромбозов. Развитие ДВС-синдрома может быть причиной формирования ишемии конечностей в отсутствие применения непрямых антикоагулянтов. В таких ситуациях весьма эффективным может быть плазмаферез с заместительной трансфузией свежемороженой плазмы, которая может возместить дефицит естественных антикоагулянтов.

Артериальные тромбозы нижних конечностей были первыми признаны как осложнение ГИТ еще на

заре изучения ГИТ [Weismann, Tobin et al., 1958]. Характерно, что если в общей популяции частота артериальных тромбозов располагается по нарастающей следующим образом: ИМ → ишемический инсульт → → окклюзия артерий нижних конечностей, то у пациентов с ГИТ прямо противоположная тенденция: окклюзия артерий нижних конечностей → ишемический артериальный инсульт → ИМ.

Рецидивирующие артериальные тромбозы характерны для пациентов с ГИТ, тем более после хирургической эмболектомии, в особенности если после этого вновь назначается гепарин.

Одним из возможных проявлений ГИТ является острая системная реакция, которая может проявляться развитием лихорадки, тахикардии, одышки, болей в грудной клетке, неврологической симптоматики, болями в грудной клетке. Наиболее часто такая реакция развивается через 5–30 мин после внутривенного струйного введения гепарина. При этом возможна даже внезапная остановка сердца. Острая системная реакция после применения гепарина также носит название «псевдотромбоэмболического синдрома», так как ее симптомы во многом напоминают клиническую картину ТЭЛА. При этом нередко гепарин не только не отменяется, но и дается в высоких дозах, что приводит к дальнейшему ухудшению состояния и развитию тромбозов.

Критическим является срочное определение количества тромбоцитов, так как при такой реакции на гепарин тромбоцитопения нередко бывает транзиторной. При запоздалом определении количества тромбоцитов установить правильный диагноз в большинстве случаев бывает невозможно.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациентов с искусственными трансплантатами в местах контакта искусственных поверхностей (клапаны сердца, кава-фильтры, сосудистые фистулы, а также экстракорпоральный кровоток при гемодиализе, плазмаферезе) с кровью способствует развитию тромбозов. Это представляет серьезную проблему ведения пациентов в таких клинических ситуациях, как, например, гемодиализ. В связи с этим при развитии тромбозов протезов, трансплантатов или других искусственных поверхностей у пациентов, получающих гепарин, необходим подсчет количества тромбоцитов. Если количество тромбоцитов снижено, то требуется проведение теста на наличие ГИТ-антител.

К другим клиническим проявлениям ГИТ относятся повреждения кожи, которые, как правило, отмечаются в местах подкожного введения гепарина.

Они представляют собой некротические повреждения, включающие центральный черный струп, окруженный эритематозным участком с неровными контурами. По неизвестным пока причинам только у 10–20% пациентов с ГИТ-антителами эти нарушения развиваются на фоне терапии НГ или НМГ. Интересен тот факт, что у 15% пациентов с гепарин-индуцированными повреждениями кожи тромбоцитопения не развивается, хотя тромбоцит-активирующие ГЗА обнаруживаются. Следует учитывать, что подобные кожные реакции может вызвать не только НГ, но и НМГ. Если некроз кожи развивается на фоне терапии НГ, то замена последнего на НМГ также не решит проблему. Альтернативой в данной ситуации может быть гепариноид (данапароид), который не вызывает кожных повреждений. Повреждения собственно кожи лечатся консервативно, хотя в ряде случаев необходимо иссечение некротических тканей с последующей пластической операцией.

Гистопатологические исследования участков гепарин-индуцированных кожных повреждений (эритематозных бляшек) показали, что при этом имеет место лимфоцитарная инфильтрация верхних и средних слоев дермы, которая может распространяться и на эпидермис. Кроме того, в ряде случаев отмечается отек дермы и эпидермы (спонгиоз). Преобладают Т-хелперы и супрессоры (CD4+) наряду с клетками Лангерганса, обеспечивающие гиперчувствительность замедленного типа. Синтез цитокинов активированными CD4-клетками объясняет наличие эозинофилии в периферической крови, которая отмечается у большинства пациентов. Гистопатология некротических кожных повреждений обычно демонстрирует внутрисосудистые тромбозы сосудов дермы с периваскулярным воспалением или без такового и экстравазацию эритроцитов различной степени выраженности.

Гепарин-индуцированные повреждения кожи должны рассматриваться как клинический маркер ГИТ-синдрома. Таким образом, эритематозные или некротические повреждения кожи в местах подкожных инъекций гепарина должны рассматриваться как дермальные проявления ГИТ-синдрома независимо от количества тромбоцитов (если нет возможности проведения других исследований). Редко встречаются гепарин-индуцированные повреждения кожи после внутривенного введения гепарина (в отсутствие терапии кумаринами), отдаленные от мест внутривенного введения.

Тем не менее описан случай, когда у пациента, получавшего гепарин внутривенно в связи с тромбозом

подкожной бедренной вены, на 3-й день терапии, когда количество тромбоцитов снизилось на 30% от первоначального уровня, был отмечен прогрессирующий некроз кожи бедра в области тромбированной вены, что потребовало хирургического вмешательства; отмечались тромбозы вен и капилляров кожи.

Одно из других кожных проявлений ГИТ — сетчатое ливедо (*livedo reticularis*), подобное таковому при АФС, что обусловлено общностью патогенетических механизмов этих состояний. Сетчатое ливедо является следствием микрососудистых тромбозов с низким кровотоком и дилатацией горизонтально ориентированных дермальных венозных дренажных каналов.

Некоторые кожные проявления при гепарино-терапии могут быть не связаны с ГИТ. К таковым относятся обычные экхимозы в местах инъекций и крайне редко — при внутривенном введении гепарина — васкулиты и кожные некрозы с геморрагическими буллами. У некоторых пациентов отмечаются уртикарные поражения, иногда сопровождаемые ангиоотеком, в отдельных случаях возможны индивидуальные генерализованные реакции на консервант (например, хлорбутол).

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у беременных, как правило, является осложнением гепарино-терапии, применяемой с целью профилактики венозного тромбоза (при рецидивирующих тромбозах, искусственных клапанах сердца, АФС, генетически обусловленной тромбофилии и пр.). У беременных ГИТ регистрируется относительно редко. Возможно, это связано с общим снижением иммунитета, характерным для гестационного периода.

ГИТ-антитела способны проникать через плаценту, что делает теоретически возможным развитие ГИТ у новорожденных, которым, в силу тех или иных причин, требуется антикоагулянтная терапия и назначается гепарин.

Хотя ГИТ у беременных развивается не так часто, клинические проявления синдрома могут стать фатальными, поскольку у беременных характерно развитие редких проявлений ГИТ, как, например, тромбоз синусов мозга. Помимо этого у беременных отмечается и более «мягкий» синдром гепарин-индуцированных поражений кожи, не сопровождающийся тромбоцитопенией. Альтернативными противотромботическими препаратами могут быть гепариноиды (данапароид), которые не проникают через плаценту.

Конечно, при подозрении на ГИТ необходимо исключать и другие возможные причины тромбоцитопении при беременности:

- ◆ аутоиммунная тромбоцитопения (АФС, СКВ, ревматоидный артрит и т.д.);
- ◆ гестоз, эклампсия;
- ◆ ДВС-синдром;
- ◆ доброкачественная тромбоцитопения беременных;
- ◆ иммунная тромбоцитопеническая пурпура;
- ◆ кровотечения;
- ◆ лекарственная тромбоцитопения;
- ◆ онкологические заболевания;
- ◆ сепсис/ССВО;
- ◆ СПИД-ассоциированная тромбоцитопения.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения является редким осложнением гепаринотерапии, но последствия синдрома чрезвычайно серьезны. Поэтому практикующим врачам для своевременной ориентировки в непростой ситуации необходимо учитывать следующее.

1. Тромбоцитопения у пациентов, получающих гепарин (если снижение количества тромбоцитов началось на 5–10-й день гепаринотерапии), должна расцениваться как ГИТ с высокой степенью вероятности (1-й день гепаринотерапии считается как «день 0»).
2. Развитие венозного или артериального тромбоза через несколько дней после начала лечения гепарином (4–14 дней) позволяет предполагать развитие ГИТ с очень высокой степенью вероятности.
3. Быстрое падение количества тромбоцитов вскоре после начала гепаринотерапии (в течение первых 24 ч) характерно для ГИТ, если пациент получал гепарин в прошлом (обычно в пределах предшествующих 100 дней). Вопреки расхожему мнению такое «моментальное» развитие ГИТ обусловлено не сенсibilизацией к гепарину, а наличием транзиторных антител, которые перестают выявляться в среднем через 50–80 дней после перенесенной ГИТ (в зависимости от чувствительности метода определения антител). Тем не менее гепарин возможно применять при операциях на сердце у пациентов, перенесших ГИТ, что обусловлено транзиторностью антител и появлением новых антител к гепарину минимум через 5 дней его применения, т.е. в такие же сроки, как и при первом эпизоде ГИТ.
4. Редко (в 3–5% случаев) ГИТ может развиваться через несколько дней после отмены гепарина. При этом серологические тесты выявляют вы-

сокий титр антител, а сыворотка пациентов вызывает активацию тромбоцитов *in vitro* при добавлении гепарина.

5. Падение количества тромбоцитов более чем на 50% от максимального постоперационного уровня между 5–14-м днем послеоперационного периода на фоне гепаринотерапии может свидетельствовать о развитии ГИТ, даже если количество тромбоцитов превышает  $150 \times 10^9/\text{л}$ .
6. Петехии и другие проявления спонтанных геморрагий не являются клиническими признаками ГИТ, в том числе даже у пациентов с выраженной тромбоцитопенией.
7. ГИТ ассоциируется с высокой частотой тромбозов, несмотря на отмену гепарина с заменой или без замены его на варфарин.
8. Локализация тромбозов у пациентов с ГИТ часто зависит от независимых клинических факторов, как, например, послеоперационное состояние, атеросклероз, катетер в центральных венах или артериях.
9. Развитие венозной гангрены конечностей можно предотвратить, если варфарин не назначается в остром периоде, а в качестве альтернативных противотромботических препаратов используются препараты, снижающие тромбинообразование (гепариноиды типа данапароида) или непосредственно инактивирующие тромбин (гирудин, рефлюдан, лепирудин и др.).
10. Эритематозные или некротические повреждения кожи в местах подкожных инъекций гепарина должны рассматриваться как кожные проявления ГИТ-синдрома независимо от количества тромбоцитов (если нет возможности определения наличия ГИТ-антител). При сочетании кожных проявлений с тромбоцитопенией риск венозного и, в особенности, артериального тромбоза значительно увеличивается.
11. Любые воспалительные, кардиопульмонарные или другие необъяснимые острые проявления, которые возникают через 5–30 мин после внутривенного болюса гепарина, должны рассматриваться как ГИТ независимо от того, имеется ли на момент возникновения острой клинической ситуации соответствующее лабораторное подтверждение. После болюса немедленно подсчитывают количество тромбоцитов, которое сравнивают с уровнем до введения гепарина, поскольку резкое падение количества тромбоцитов нередко носит транзиторный характер.

#### 17.4. Молекулярные аспекты патогенеза

Экспериментальное подтверждение вовлеченности иммуноглобулинов в патогенез ГИТ II было получено уже в 1973 г. Оказалось, что сыворотка и очищенный IgG от 2 больных с ГИТ II вызывали агрегацию нормальных тромбоцитов в присутствии терапевтической дозы гепарина. Еще раньше сосудистые хирурги, которые удаляли артериальные тромбы у больных с ГИТ, отмечали белый цвет этих тромбов («синдром белого сгустка»), что наводило на мысль об участии тромбоцитов в тромбогенезе.

То, что ГЗА являются потенциальными активаторами тромбоцитов, было подтверждено в дальнейших исследованиях многими авторами, которые, кроме того, показали, что эти ГЗА также вызывают генерацию TxA<sub>2</sub> и высвобождение гранул тромбоцитов. Последнее свойство позволило разработать чувствительные и специфические методы диагностики ГЗА. Далее было обнаружено, что ГЗА IgG стимулируют генерацию микрочастиц — дериватов тромбоцитов, богатых отрицательно заряженными ФЛ с прокоагулянтной активностью.

Механизм активации тромбоцитов у больных с ГИТ достаточно хорошо изучен. Сначала была выяснена роль FcγRII (CD32 тромбоцитарных рецепторов). Эти рецепторы присутствуют на тромбоцитах, нейтрофилах и моноцитах, обладают низким аффинитетом к Fc-части мономерного IgG, но высоким — к IgG-содержащим иммунным комплексам или к IgG, связанному с антигеном на тромбоцитарной поверхности. Большая занятость FcγRII ведет к трансдукции сигнала, генерации TxA<sub>2</sub> и высвобождению тромбоцитарных гранул. Считается, что возникновение ГИТ связано в основном с наличием IgG<sub>2</sub>. Кроме того, следует отметить, что активированные тромбоциты увеличивают количество FcγRII на своей поверхности. В острую фазу ГИТ происходит увеличение экспрессии FcγRII на поверхности тромбоцитов. Было показано, что моноклональные антитела, прямо воздействующие на FcγRII тромбоцитов, ингибируют активацию тромбоцитов, индуцированную сывороткой больных с ГИТ II.

Большинство тромбоцитарных гликопротеинов в процесс не вовлекаются, что подтверждают следующие наблюдения:

- а) тромбоциты от пациентов с синдромом Бернара-Сулье могут быть активированы сывороткой больных с ГИТ II;
- б) моноклональные антитела, направленные против большинства тромбоцитарных гликопро-

теинов, не ингибируют активацию тромбоцитов, индуцированную сывороткой больных с ГИТ II.

Здесь, однако, следует сделать оговорку в отношении гликопротеина тромбоцитарной мембраны GPIb—IX, который, по мнению многих авторов, вовлечен в процесс взаимодействия FcγRII с комплексами антитело—PF4—гепарин и активации тромбоцитов. Это влияние обусловлено близостью расположения GPIb—IX и FcγRII на поверхности тромбоцита. В связи с этим примечателен тот факт, что агрегация и секреция тромбоцитов, обусловленные «включением» FcγRII, могут блокироваться моноклональными антителами к GPIb—IX.

Учитывая изложенное выше, как возможная рассматривается следующая модель патогенеза ГИТ II. После введения гепарина тромбоциты высвобождаются из гранул PF<sub>4</sub>; в крови и на поверхности тромбоцитов появляются комплексы PF<sub>4</sub>—гепарин. Затем возникают антитела к этим комплексам. Воздействие антител на FcγRII возможно лишь после связывания этих антител со слабоактивированными тромбоцитами посредством образования связи с комплексом гепарин—PF<sub>4</sub>, который, в свою очередь, связан на поверхности тромбоцитов. В результате возникает трансдукция сигнала и сильная активация тромбоцитов с дальнейшим высвобождением PF<sub>4</sub> и микрочастиц с высокой прокоагулянтной активностью [Rauva et al., 2005]. Кроме того, FcγRII опосредуют активацию не только тромбоцитов, но и системы комплемента.

Ключевым звеном патогенеза ГИТ II является массивное образование тромбина, которое у 5–10% пациентов приводит к развитию декомпенсированного ДВС-синдрома. В патогенез тромбоза при ГИТ II вовлечены как тромбоциты, так и эндотелиальные клетки. Эндотелиальная поверхность несет на себе протеогликаны с гликозаминогликанами в боковой цепи, в частности гепарансульфат, который распознается ГЗА в присутствии PF<sub>4</sub>. Последний высвобождается из тромбоцитов и может ингибироваться гепарином (связываясь с ним), однако, когда ингибиторная активность гепарина истощается, PF<sub>4</sub> связывается с гепарансульфатом на поверхности эндотелиальной клетки. Комплекс гепарансульфат—PF<sub>4</sub> распознается ГЗА при ГИТ II. В результате эндотелиальные клетки активируются, что ведет к экспрессии тканевого фактора, активации внешнего пути свертывания и продукции воспалительных цитокинов. Активация эндотелия способствует привлечению лейкоцитов и дальнейшей активации воспалительных процессов.

Кроме того, ГЗА обладают способностью индуцировать экспрессию TF на моноцитах. Определенную роль в этом процессе играют также высвобождаемые при активации тромбоцитов микрочастицы, обладающие значительным прокоагулянтным и провоспалительным потенциалом.

Взаимодействие клеток крови с эндотелиоцитами может развиваться и усиливаться при высвобождении в кровотоки таких продуктов, как хемоаттрактанты. Продукты тромбоцитарного происхождения, в частности PF4 и микрочастицы, в свою очередь, могут индуцировать активацию лейкоцитов. Продукты активации лейкоцитов (так же как катепсин G) могут напрямую активировать тромбоциты и расщеплять  $\beta$ -тромбоглобулин до активного хемокина NAP-2. Таким образом, возникает замкнутый порочный круг, приводящий в итоге к развитию гиперагрегации тромбоцитов и, как следствие, к тромбоцитопении и тромбозу. При активации коагуляции, обусловленной ГИТ, риск тромбозов сохраняется в течение нескольких дней или даже недель после отмены гепарина.

Таким образом, вероятность развития тромбоцитопении (ГИТ II) во многом зависит от количества Fc $\gamma$ RII на поверхности тромбоцитов и их чувствительности (восприимчивости) к агонистам. В процессе многих исследований было установлено, что у лиц, получавших гепаринотерапию, на фоне которой у них развилась тромбоцитопения, количество Fc $\gamma$ RII оказывалось во много раз больше, чем у лиц, тоже получавших гепаринотерапию, но не осложнившуюся у них тромбоцитопенией.

Однако количество Fc $\gamma$ RII было в обеих этих группах выше, чем у лиц, не получавших гепаринотерапию.

Конечно, интересен вопрос: почему в одних и тех же условиях у одних пациентов развивается ГИТ II, а у других — нет?

В настоящее время считается, что у разных индивидуумов существует наследственно обусловленное разное количество Fc $\gamma$ RII на поверхности тромбоцитов и разная их чувствительность. Восприимчивость молекул рецепторов кодируется различными аллелями. Все это обуславливает неодинаковую активацию тромбоцитов иммунными комплексами.

Существует также мнение, что повышенная чувствительность к гепарину Fc $\gamma$ RII объясняется полиморфизмом гистидин/аргинин в позиции 131 Fc $\gamma$ RII: только тромбоциты, фенотип которых представлен экспрессированным аллелем гистидина, способны к активации *in vitro* в присутствии гепарина [Gruel et al., 2004]. Однако связь между экспрессией этих аллелей и ГИТ II не доказана.

Важным фактором формирования ГЗА является тип гепарина: его олигосахаридный состав, длина полисахарида и степень сульфатирования [Jang et al., 2005]. Для формирования комплексов PF4—гепарин необходимы наличие 12–14 олигосахаридных единиц ( $M_r > 3600$  Да) и высокая степень сульфатирования (более трех сульфатных групп в дисахариде). Кроме того, связывание гепарина с клетками крови и эндотелиальными клетками также повышается с увеличением длины цепи молекулы гепарина и степени сульфатирования.

Таким образом, структура гепарина обуславливает двойной эффект в происхождении ГИТ: она необходима для формирования комплекса PF4—гепарин, а также для фиксации этого антигенного комплекса на поверхности клеток. Это объясняет более высокую частоту развития ГЗА при назначении НГ по сравнению с применением НМГ. В случае НГ комплексы PF4—гепарин образуются легче и требуют меньших концентраций гепарина по сравнению с терапией НМГ. Учитывая, что НМГ обладают низкой способностью образовывать комплексы с PF4 и связываться с тромбоцитами и эндотелиальными клетками, терапия НМГ крайне редко является причиной тромбоцитопении.

Пристальное внимание ученых в настоящее время приковано к изучению антигенности PF4 в присутствии гепарина и патогенности ГЗА. Существует предположение, что взаимодействие ГЗА с комплексом PF4—гепарин является моделью взаимодействия неоантигена с антителом. Сущность этого явления заключается в следующем: формирование комплексов между аутологичным белком и чужеродным веществом ведет к образованию нового антигена (неоантигена). Иммунный ответ вследствие появления такого измененного эпитопа быстро снижается либо исчезает при снижении концентрации или отсутствии данной чужеродной субстанции в организме. Таким образом, антитела к комплексу PF4—гепарин проявляют свои эффекты только в присутствии гепарина.

Фактор 4 тромбоцитов представляет собой положительно заряженный тетрамерный гликопротеин из семейства СХС-хемокинов, образующийся при последовательном нековалентном связывании мономеров PF4. Локализуясь внутри ос-гранул тромбоцитов, PF4 «выбрасывается» в кровотоки только при активации тромбоцитов, т.е. при травме, атеросклерозе, АФС, различных хирургических вмешательствах, диабете, инфекциях, воспалении, злокачественных новообразованиях и пр. В физиологических условиях PF4

обладает рядом биологических функций, включая иммунорегуляцию, ингибцию мегакариоцитопоэза и ангиогенеза; участвует в осуществлении клеточного ответа. После реакции высвобождения из гранул и попадания в кровоток PF4 образует комплексы, состоящие из восьми тетрамеров, связанных с хондроитин-содержащими димерами протеогликана. Кроме того, PF4 связывается с протеогликанами эндотелиальных клеток (гепарансульфатом). Гепарин, в случае его присутствия, обладает большей аффинностью по отношению к PF4 и вытесняет его из связи с эндотелиальными GAG, формируя комплексы PF4—гепарин, которые циркулируют в крови.

В присутствии стехиометрических концентраций обеих субстанций (27 МЕ гепарина на 1 мг PF4) формируются мультимолекулярные комплексы. При этом гепарин «окутывает» PF4-тетрамер, изменяя его структуру и придавая ему антигенные свойства.

Таким образом, иммуногенность комплексов зависит от формирования оптимальных концентраций гепарина и PF4 и, соответственно, от дозы гепарина, а также от патологического состояния организма, которое может обуславливать значительную активацию тромбоцитов и выброс PF4 в кровоток.

Интенсивность гепарин-индуцированного иммунного ответа, таким образом, зависит от присутствия и, возможно, персистенции мультимолекулярных комплексов PF4—гепарин. В частности, высокие концентрации этих комплексов могут быть одним из важнейших пусковых факторов иммунного ответа. Если же уровень PF4 в кровотоке низкий, то для формирования комплексов PF4—гепарин необходимы крайне низкие концентрации гепарина, и, следовательно, шансы на развитие иммунного ответа в этих условиях малы. Но какова роль индивидуального ответа на столь незначительные антигенные стимулы — это по-прежнему не установлено.

В последнее время появляется все больше данных о роли системного воспалительного ответа в патогенезе ГИТ. Особо следует отметить, что у больных с острыми воспалительными процессами и заболеваниями высока вероятность развития ГИТ II. Цитокин IL-6 и другие медиаторы острой фазы воспаления стимулируют продукцию большого количества тромбоцитов с повышенной восприимчивостью к действию агонистов: при наличии острого воспалительного процесса тромбоциты проявляют большую реактивность в отношении иммунных комплексов гепарин—PF4—антитело. Возможно, высокая вероятность развития ГИТ II у пациентов с острыми вос-

палительными процессами объясняется не только активацией тромбоцитов в результате прямого действия медиаторов острой фазы воспаления (цитокинов), но и участием некоторых цитокинов в формировании антигенных мишеней, отличных от PF4—гепарин.

Интересен тот факт, что на сегодняшний день предполагается участие других хемокинов из PF4-семейства — IL-8 и NAP-2 — в антигенном комплексе с гепарином. При этом, в отличие от антител к комплексу PF4—гепарин, эти антитела являются истинными.

Так, по данным J. Amiral и соавт. (1996), у пациентов с очевидной ГИТ, у которых антитела к комплексу гепарин—PF4 не обнаруживаются, выявляются антитела к IL-8 и NAP-2. У некоторых пациентов еще до начала гепаринотерапии могут иметься антитела к хемокинам, таким как IL-8 и NAP-2, на поверхности тромбоцитов или, возможно, непосредственно к PF4. Эти антитела могут играть регуляторную роль в воспалении. Следует отметить, что гепарин-индуцированная тромбоцитопения, связанная с антителами к IL-8 и NAP-2, является наиболее тяжелой, но, к счастью, встречается редко.

У некоторых пациентов наблюдается циркуляция истинных аутоантител к PF4, которые в отсутствие гепарина не проявляют патогенных эффектов. В процессе гепаринотерапии PF4 и другие хемокины, высвобождаемые из пулов накопления, связываются с гепарином на клетках крови и эндотелиальных клетках. Формирующиеся ГЗА могут активировать эти клетки, инициируя иммунный ответ, агрегацию и процессы воспаления. Количество комплексов хемокин—гепарин, связывающихся с клетками крови и эндотелиоцитами, зависит от ряда факторов: количества высвобожденных из пулов накопления хемокинов (т.е. клинического состояния пациента, наличия коморбидных процессов), типа и дозы гепарина, присутствия активированных клеток с повышенной способностью связываться с антителами. Так, клинические осложнения ГИТ наиболее часто отмечаются у пациентов с высокой концентрацией ГЗА и коморбидными состояниями, сопровождающимися активацией тромбоцитов и эндотелиальных клеток, что часто имеет место при АФС, операциях на сердце, быстро прогрессирующем атеросклерозе и пр. Клиническое состояние пациентов, определяющее степень активации тромбоцитов, является одним из ключевых факторов, обуславливающих клинические проявления и исходы ГИТ II. Активированные тромбоциты продуцируют высокие концентрации PF4, которые вновь могут вступать в комплексообразование с гепарином,



закрывающая тем самым порочный круг. Более того, такие тромбоциты еще более активируются ГЗА.

Хотя ранее ГЗА относили к IgG-изотипу, выяснилось, что они могут быть представлены IgM и IgA (примерно у 20% пациентов). Активация тромбоцитов при ГИТ может происходить и через прямое связывание антител с экспонированными клеточными антигенами (минуя FcγRIIa). Такая прямая активация подтверждается агрегацией тромбоцитов в образцах плазмы некоторых пациентов, содержащих только антитела IgM- и IgA-изотипов.

Гетерогенность антител является ключевым фактором развития ГИТ II. Для того чтобы ГЗА вызвали постоянную активацию тромбоцитов, необходимы амплификационные механизмы. Концентрация ГЗА — важный фактор, определяющий степень активации тромбоцитов; также чрезвычайно важна и аффинность антител. Аффинность IgM- и IgA-изотипов к комплексу PF4—гепарин обычно меньше, чем IgG-изотипа; соответственно, для активации тромбоцитов необходимы высокие концентрации изотипов IgM и IgA, что определяет их меньшую патогенность.

Последние исследования показали, что в первичную активацию тромбоцитов при ГИТ вовлекаются АДФ-рецепторы. Это еще раз подтверждает важность формирования «амплификационного» круга активации тромбоцитов для возникновения клинических манифестаций ГИТ.

## 17.5. Методы лабораторной диагностики

Очень часто до осознания возможного наличия ГИТ и тромбоза большинство врачей думают о неудачной (недостаточной) терапии имевшихся ранее тромбозов или связывают появление новых тромбозов на фоне гепаринотерапии с основным заболеванием и сопротивляются прекращению гепаринотерапии, пока у пациента не разовьются дополнительные осложнения. Таким образом, гепарин-индуцированный тромбоз и тромбоцитопения часто в клинике диагностируются только после развития новых артериальных или возвратных венозных тромбозов.

В клинической практике часто нелегко доказать, является ли снижение количества тромбоцитов результатом гепаринотерапии, особенно в отсутствие специфических биологических тестов для ГИТ II. В таких случаях диагноз ставится методом исключения.

- ◆ Необходимо исключить другие причины тромбоцитопении, так как больные, получающие гепарин, часто коморбидны (инфекция и пр.).

- ◆ Если тромбоцитопения возникает только через несколько дней после начала гепаринотерапии в отсутствие других видимых причин, без предшествующей сенсibilизации, необходимо ставить вопрос о дифференциальной диагностике ГИТ I и ГИТ II: если снижение количества тромбоцитов ассоциировалось с тромбозом и если количество тромбоцитов нормализуется после отмены гепарина, это свидетельствует в пользу ГИТ II. Подобно АФС, ГИТ II является клинико-лабораторным синдромом, поэтому диагноз ГИТ должен основываться на двух критериях:
  - 1) клинические проявления, тромбоцитопения с тромбозами или без таковых;
  - 2) выявление ГИТ-антител (ГЗА).

Лабораторное выявление ГЗА включает выполнение функциональных тестов и проведение иммунологических исследований.

Критерии лабораторной диагностики ГИТ

- ◆ Снижение количества тромбоцитов на 50% и более от исходного.
- ◆ Функциональный тест, основанный на выявлении активации отмытых тромбоцитов донора в присутствии плазмы пациента и гепарина в терапевтической концентрации.
- ◆ Антигенный анализ по определению антител к комплексу PF4—гепарин.
- ◆ Неспецифические тесты:
  - падение уровня АТ III;
  - падение уровня РС;
  - увеличение концентрации D-димера.

Для прогнозирования вероятности развития ГИТ II разработана шкала «четырёх Т», основанная на оценке степени тромбоцитопении, времени, за которое она развилась (timing), наличия тромбозов и других причин, которые могут обуславливать развитие тромбоцитопении (other explanations) [Warkentin et al., 2005] (табл. 17.4).

Функциональные методы серодиагностики ГИТ основаны на определении качественных изменений тромбоцитов, наблюдаемых при активации последних под действием гепарин-индуцированных антител. К таким изменениям, например, относится высвобождение серотонина из тромбоцитов или их агрегации. В настоящее время существуют несколько методов биологической диагностики ГИТ II, и каждый из них имеет свои достоинства и недостатки.

Функциональные методы серодиагностики ГИТ

1. Выявление микрочастиц тромбоцитов методом проточной цитометрии.

2. Люмино-агрегометрический тест высвобождения АТФ.
3. Определение связывания аннексина V с тромбоцитами.
4. Определение экспрессии P-селектина на поверхности тромбоцитов.
5. Прямой тест агрегации тромбоцитов (PAT).
6. Реакция высвобождения серотонина (SRA).
7. Тест гепарин-индуцированной активации тромбоцитов (HIPA).

Наиболее часто используются тесты PAT, SRA и HIPA; другие функциональные тесты выполняются лишь в нескольких специализированных лабораториях в мире, по-прежнему оставаясь экспериментальными.

Типичный метод лабораторной диагностики — это **прямой тест агрегации тромбоцитов**, который основан на том, что при инкубации сыворотки больного с ГИТ II и нормальных тромбоцитов (донорских) после добавления низких (0,5 ЕД/мл) концентраций гепарина происходит агрегация тромбоцитов. Это объясняется тем, что гепарин-индуцированные иммунные комплексы образуются в присутствии низких кон-

центраций гепарина и разрушаются в присутствии более высоких его концентраций. Кроме того, высокие концентрации гепарина могут ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном и АДФ; механизм этого процесса пока не установлен, однако иммунные комплексы в этот процесс не вовлекаются. Наблюдаемая спонтанная агрегация тромбоцитов или секреция в этом исследовании могут быть обусловлены следовыми количествами гепарина в крови больных; этот гепарин может взаимодействовать с гепарин-обусловленными антителами или предупреждать полную коагуляцию и оставлять остаточный тромбин в сыворотке пациента, который сам по себе может быть причиной агрегации тромбоцитов. Следует отметить также, что риск тромбозов значителен у пациентов с высоким титром антител и небольшой тромбоцитопенией. Недостатком этого метода диагностики является его низкая специфичность (около 40%), а преимуществом — возможность применения в обычных гемостазиологических лабораториях.

**Реакция высвобождения серотонина** является «золотым стандартом» диагностики ГИТ. Этот тест часто используется как наиболее чувствительный

Таблица 17.4

Шкала оценки вероятности развития ГИТ (шкала «четырёх Т»)

Критерий	Характеристика, оцениваемая в баллах		
	2	1	0
Тромбоцитопения	Снижение количества тромбоцитов более чем на 50% от исходного уровня	Снижение количества тромбоцитов на 30–50% от исходного уровня	Снижение количества тромбоцитов не менее чем на 30% от исходного уровня
Время, за которое развилась тромбоцитопения или другие проявления ГИТ II	5–10-й день гепаринотерапии*, меньше 1 дня при уже имеющейся сенсибилизации к гепарину (повторное применение гепарина не ранее чем через 30 дней)	Более 10 дней; менее 1 дня при уже имеющейся сенсибилизации к гепарину (повторное применение гепарина не ранее чем через 31–100 дней)	Более 4 дней
Тромбоз или другие проявления ГИТ II	Достоверное выявление новых тромбозов на фоне гепаринотерапии, некрозы кожи, острая системная реакция при болюсном введении гепарина	Прогрессирование или рецидив тромбозов, эритематозные высыпания на коже, не подтвержденный диагноз тромбоза	Отсутствуют
Другие причины тромбоцитопении	Не выявляются	Возможны	Присутствуют
Оценка вероятности ГИТ II: 6–8 баллов — высокий риск (более 80%); 4–5 баллов — средний риск; 0–3 — низкий риск (менее 5%)			

\* День начала гепаринотерапии принят за нулевой.

и специфичный (60–80%). В этом тесте тромбоциты донора сначала инкубируются с серотонином, меченым радиоизотопной меткой, затем добавляется гепарин и сыворотка пациента и определяется активность тромбоцитов по количеству высвобожденного из них меченого серотонина. Интерпретация данного теста имеет смысл только в том случае, когда положительный эффект наблюдается при применении невысоких концентраций гепарина. Недостатком метода является необходимость применения радиоизотопов, а также, как и при РАТ, зависимость результата от ответа (реактивности, чувствительности, восприимчивости) тромбоцитов донора.

На чувствительность и специфичность функциональных методов диагностики ГИТ оказывают влияние несколько факторов, что необходимо учитывать при интерпретации результатов этих тестов. Во-первых, в тестах на выявление активации тромбоцитов предпочтительно использовать отмытые тромбоциты. Сыворотка может содержать различные ингибиторные протеины, влияющие на функцию тромбоцитов. Во-вторых, для выявления агрегации тромбоцитов под действием сыворотки, содержащей ГЗА, необходима оптимальная концентрация гепарина (0,1–0,5 ЕД/мл). При использовании большей концентрации гепарина наблюдается подавление реакции. Для различных классов ГЗА оптимальная концентрация гепарина, вызывающая агрегацию тромбоцитов, разная. Данная закономерность учитывается в исследовании «с двумя конечными точками», которое является более специфичным методом диагностики ГИТ. Кроме того, недостатком функциональных методов является их недостаточная чувствительность и зависимость результата от индивидуальной чувствительности тромбоцитов донора к ГЗА, которая может быть разной у разных лиц. Ряд авторов для повышения чувствительности функциональных тестов предлагают использовать антитела к FcγRII, которые способны блокировать активацию тромбоцитов, вызванную ГЗА. Другие же исследователи считают этот метод нецелесообразным, поскольку не исключена возможность получения ложноположительных результатов. Это связано со способностью антител к FcγRII блокировать активацию тромбоцитов, индуцированную другими компонентами плазмы, например иммунными комплексами или аллоантителами к HLA.

**Иммунный метод диагностики ГИТ** — определение антител к комплексам PF4—гепарин с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) — впервые был предложен Amiral в 1992 г. Этот тест выгодно отли-

чает то, что он не зависит от индивидуальной восприимчивости донорских тромбоцитов и не требует использования свежих тромбоцитов. Данный тест показывает, что IgG подразделен на субклассы IgG1, IgG2 и IgG3. Тест специфичен, но менее чувствителен, чем даже РАТ. Это объясняется тем, что гепарин способен индуцировать целый ряд антител различных классов, но лишь несколько из них способны вызывать ГИТ. Так, в процесс активации тромбоцитов у больных с ГИТ II могут вовлекаться другие антигены, отличные от PF4 (IL-8, NAP-2). В одном из исследований антитела класса IgG к PF4 были обнаружены у 50% пациентов, которые получали НГ после кардиохирургической операции, прямой тест агрегации тромбоцитов оказался положительным у 20% пациентов. В то же время развитие ГИТ наблюдалось только в 1% случаев при одновременном обнаружении антител к PF4 и при положительном функциональном тесте. Таким образом, чувствительность иммунологического метода определения ГЗА составила лишь 2% [Warkentin et al., 2000].

Еще одним иммунным методом диагностики ГИТ является метод ELISA с использованием PF4-полисульфонат-антигена [Warkentin et al., 2005]. При этом полисульфонат, обладающий сильным отрицательным зарядом, замещает гепарин в антигенном комплексе. Преимущество этого метода заключается в большей стабильности образующихся комплексов полисульфонат—PF4—ГЗА.

#### Алгоритм действий при подозрении на ГИТ



При выполнении перечисленных выше тестов могут отмечаться различные биологические несоответствия. Например, в ряде случаев биологический тест на ГИТ II может быть отрицательным, когда больной получает гепарин, но становится положительным после отмены гепарина. Это наблюдение может объяснить тот факт, что антитела были полностью связаны с тромбоцитами больного в острую фазу болезни и стали обнаруживаться только после отмены гепарина.

Наконец, тесты, подразумевающие использование донорских тромбоцитов, могут быть постоянно отрицательными. Это можно объяснить тем фактом, что реактивность донорских тромбоцитов зависит также и от количества Fc-рецепторов на их поверхности.

Таким образом, лабораторное подтверждение ГИТ с применением функциональных или иммунных методов может служить лишь дополнительным методом диагностики. Рутинное определение ГЗА в отсутствие тромбоцитопении и клинических проявлений не рекомендуется. Отсрочка лечения до получения лабораторных результатов является недопустимой (см. рис. выше).

### 17.6. Принципы терапии гепарин-индуцированной тромбоцитопении типа II

При подозрении на ГИТ II прежде всего необходимо отменить прием гепарина и устранить источники его поступления в организм (включая внутрисосудистые катетеры, применение гепарина при процедуре гемодиализа). В случае отмены гепарина количество тромбоцитов нормализуется в течение 1–10 дней. Обязательным является начало терапии альтернативными антикоагулянтами даже у тех пациентов с ГИТ II, у которых отсутствуют признаки развития тромбозов. Это связано с высоким риском тромботических осложнений при ГИТ (25–50%); в 5% случаев тромбозы при гепарин-индуцированной тромбоцитопении служат причиной летального исхода [Cominale et al., 2004].

Идеальный препарат для лечения гепарин-индуцированной тромбоцитопении должен обладать следующими свойствами:

- ◆ уменьшать риск неблагоприятных исходов ГИТ (развития новых тромбозов, ампутации конечностей, смертельных исходов);
- ◆ эффективно обеспечивать антикоагуляцию и быстро восстанавливать нормальное количество тромбоцитов;
- ◆ ингибировать как свободный тромбин, так и связанный с фибрином;

- ◆ не обладать перекрестной реактивностью с ГЗА;
- ◆ вызывать низкий риск кровотечений;
- ◆ быть доступным;
- ◆ обладать антидотом;
- ◆ не вызывать проблем при переключении с альтернативного антикоагулянта на варфарин;
- ◆ кроме того, препарат должен доказать свою эффективность и безопасность в исследованиях с высоким уровнем доказательности.

Учитывая ключевую роль массивного выброса тромбина в патогенезе ГИТ, наиболее многообещающим классом препаратов для инициальной терапии пациентов с этим осложнением являются прямые ингибиторы тромбина. В США для лечения ГИТ одобрено лишь 2 прямых ингибитора тромбина — *лепирудин* и *аргатробан*. Возможно также применение бивалирудина, зарегистрированного в качестве антикоагулянта при вмешательствах на коронарных сосудах. Еще один антикоагулянт *данапароид* (органон) применяется в ряде стран для лечения ГИТ (Канада, Европа, Япония, Новая Зеландия). К сожалению, ни один из этих препаратов в России не зарегистрирован (табл. 17.5).

Появились данные о возможности применения непрямого ингибитора тромбина с избирательной анти-Ха-активностью *фондапаринукса*. Использование этого препарата патогенетически обосновано, поскольку блокирование одной молекулы FXa способно предотвратить образование до 100 молекул тромбина. Кроме того, в исследованиях *in vitro* не было обнаружено перекрестной реактивности фондапаринукса и ГЗА [Amital et al., 1997]. К сожалению, клинический опыт применения фондапаринукса при ГИТ в настоящее время очень ограничен [Kuo et al., 2005], поэтому четких рекомендаций по лечению ГИТ с использованием данного препарата пока дать нельзя. Испытаний препарата у беременных не проводилось. Отсутствуют данные о проникновении препарата в грудное молоко (согласно экспериментальным исследованиям на животных, в грудное молоко крыс фондапаринукс проникает). В литературе описано несколько случаев успешного применения фондапаринукса во время беременности при наличии противопоказаний к гепаринотерапии. При этом неблагоприятных эффектов со стороны матери и плода не выявлялось [Mazzolai et al., 2006; Wijesirivardana et al., 2006].

Все же наиболее удачный опыт лечения ГИТ II связан с рекомбинантным гирудином. Недавние проспективные исследования (НАТ-1 и НАТ-2), включавшие суммарно 120 пациентов с ГИТ II, показали большую

Таблица 17.5

## Альтернативные антикоагулянты для лечения ГИТ II

	Данапароид	Рекомбинантный гирудин (лепирудин, рефлюдан)
Механизм действия	Смесь гликозаминогликанов с более выраженной анти-Ха-активностью по сравнению с анти-Ша-активностью. Катализирует инактивацию фактора Ха АТ III и фактора IIa с помощью АТ III и НС II	Рекомбинантный препарат (изначально получен из слюны пиявки), прямой бивалентный ингибитор тромбина (связывается как с активной областью тромбина, так и с фибриноген-связывающим участком), необратимо связывает как свободный тромбин, так и в составе сгустка
Фармакокинетика	Биодоступность при подкожном введении 100%, пик анти-Ха-активности — через 4–5 ч, $T_{1/2}$ анти-Ха-активности — 17–28 ч, $T_{1/2}$ анти-IIa — 2–4 ч	Биодоступность при подкожном введении 100%, пиковый эффект — через 2–3 ч, после внутривенного введения — через 2 ч. Период полувыведения 80 мин, значительно удлиняется при почечной недостаточности
Дозировки	Начальная доза 2250 ЕД струйно, далее — по 400 ЕД/ч в течение 4 ч, затем по 300 ЕД/ч в течение последующих 4 ч и по 200 ЕД/ч в день в/в капельно. Менее предпочтительно подкожное введение данапароида в дозе 1500–2500 ЕД/сут	Доза препарата (при здоровых почках) составляет 0,4 мг/кг для внутривенного струйного введения, затем — 0,15 мг/кг/ч. При почечной недостаточности: ♦ креатинин 1,6–2,0 — снижение дозы на 50% ♦ креатинин 2,1–3,0 — снижение дозы на 70% ♦ креатинин 3,0–6,0 — снижение дозы на 85%
Наличие антидота	Нет	Нет
Мониторинг	Уровень АТ III в процессе терапии, анти-Ха-активность и количество тромбоцитов — в процессе терапии. Рекомендуется пациентам с нарушениями функций почек, с массой тела менее 45 и более 100 кг, с угрожающими жизни тромбозами и риском ампутации конечностей, с внезапным кровотечением, в критическом состоянии	АЧТВ в процессе лечения (более эффективно определение с помощью экаринового теста свертывания крови, который показан при внезапном кровотечении). АЧТВ необходимо поддерживать на уровне 1,5–2,5, контролируя его каждые 4 ч до стабилизации этого показателя
Нежелательные эффекты	Редко (10%): перекрестное реагирование с ГЗА (необходим контроль количества тромбоцитов); геморрагические осложнения, гиперчувствительность (кожные реакции)	Развитие антигирудиновых антител в 40–60% случаев. При повторном введении препарата риск анафилактических реакций 0,16% [Greinacher et al., 2003]. Для повторного применения не рекомендуется. Анафилактическая реакция возможна и при первом применении препарата. Геморрагические осложнения в 17% случаев
Комментарий	Антикоагулянтный эффект зависит от адекватного уровня АТ III. Значительно не удлиняет АЧТВ, АВР, ПВ/МНО. Необходимо снижение дозы при уровне креатинина более 265 мкмоль/л. Антидот отсутствует. В случае передозировки: отмена препарата и трансфузия плазмы	В случае передозировки: отмена препарата, переливание компонентов крови, гемофильтрация по показаниям (при угрожающем кровотечении). Сочетание с антитромбоцитарными препаратами может повышать риск кровотечения. Риск кровотечений у пациентов со скрытой почечной недостаточностью и анафилактических реакций снижается, если не применять начальное струйное введение препарата

эффективность лепирудина (рефлюдана) по сравнению с другими антикоагулянтами. Так, частота тромбоэмболических осложнений, ампутации конечностей, смертельных исходов у пациентов с ГИТ II при лечении лепирудином составила 25,1% (по данным НАТ-1) и 31,9% (по данным НАТ-2) по сравнению с 52,1% в группе контроля ( $p = 0,004$ ) [Greinacher et al., 2000]. У беременных лепирудин отнесен к категории препаратов группы В. Данные о его способности

к преодолению плацентарного барьера и проникновению в грудное молоко отсутствуют [Bick et al., 2006]. Во время беременности возможной альтернативой служат гепариноиды (данапароид).

Данапароид (органон) является низкомолекулярным гепариноидом — смесью негепариновых полисульфатированных GAG (гепарансульфат, дерматансульфат, хондроитинсульфат и НМГ). Его получают из слизистой оболочки кишечника свиней.

Антикоагулянтный эффект данапароида в основном связан с анти-Ха-активностью. Несмотря на сходство в структуре, данапароид отличается от гепарина меньшей степенью сульфатирования и молекулярной массой, что теоретически снижает его способность формировать антитромбоцитарные антитела. Исследования *in vitro* свидетельствуют о значительно меньшей способности данапароида вызывать агрегацию тромбоцитов в присутствии ГИТ-позитивной сыворотки по сравнению с гепарином: соответственно 18% положительных реакций для данапароида и 100% для гепарина. В связи с этим долгое время данапароид считался препаратом выбора для лечения ГИТ II.

С появлением рекомбинантных гирудинов, возможно, данапароид утратил лидирующие позиции, но если речь идет о лечении ГИТ II у беременных, то он, безусловно, препарат выбора, поскольку не проникает через плаценту.

Данапароид успешно применяется при гемодиализе, плазмаферезе, лечении ТЭЛА, венозных и артериальных тромбозов, нестабильной стенокардии, а также во время внутриартериальной баллонной дилатации. Тем не менее недостатком данапароида является отсутствие антидота к нему, тогда как ряд исследователей сообщают о повышенном риске послеоперационных кровотечений, а также кровотечений при предлежании плаценты при длительном (более 6 мес.) применении данапароида.

В редких случаях возможна перекрестная реакция с гепарином и образование ГЗА при применении данапароида. Исследования *in vitro* с плазмой пациента на предмет возможной агрегации тромбоцитов в присутствии данапароида не информативны, так как результаты теста не коррелируют с клиническим ответом на лечение. В отличие от рекомбинантного гирудина, данапароид имеет более длинное время полувыведения, а соответственно, и антикоагулянтный эффект его отсрочен.

В связи с длительным периодом полувыведения, отсутствием антидота, повышенным риском кровотечений, данапароид в 2002 г. был снят в США с производства.

**Аргатробан** — прямой обратимый моновалентный (связывается с активной областью тромбина) ингибитор тромбина. Ингибирует как свободный, так и связанный с фибрином тромбин. Применяется в качестве инициальной терапии ГИТ II. Эффективен как у пациентов с тромбозами, так и с бессимптомной ГИТ. В отличие от лепирудина, аргатробан не обладает иммуногенными свойствами. Период полужизни препарата в плазме крови составляет 40 мин. Начальная

доза препарата составляет 2 мг/кг/мин и корректируется в зависимости от уровня АЧТВ, который должен составлять 1,5–2,5. Начальная доза аргатробана должна быть сокращена на 75% у пациентов со значительными нарушениями функции печени, что связано с особенностями метаболизма препарата. Через почки препарат не выводится и поэтому может применяться у пациентов с почечной недостаточностью.

Применение аргатробана позволяет снизить риск новых тромбозов с 15 до 6,9% (на 54%), однако общая частота тромбозов и летальных исходов в группе аргатробана и в контрольной группе не отличается [Lewis et al., 2001]. Объяснение таким не слишком обнадеживающим результатам может быть следующее: аргатробан значительно влияет на МНО; при переходе с аргатробана на варфарин при их одновременном применении МНО значительно увеличивается и в несколько раз превышает терапевтические значения, это приводит к слишком ранней отмене препарата.

При беременности относится к категории В. Возможности перехода препарата в грудное молоко и через плацентарный барьер не изучены.

Новый антикоагулянт **анкрод** вводится внутривенно или подкожно. В ходе терапии уровень фибриногена должен составлять 20–70 мг/дл. После внутривенной инфузии анкрода уровень фибриногена снижается в течение нескольких часов, однако терапевтический антикоагулянтный эффект обычно развивается через 12 ч. Все препараты (плазмозаменители, другие антикоагулянты, тромболитики и антитромбоцитарные препараты) до назначения анкрода должны быть отменены, чтобы не влиять на его эффект. Экспериментальные исследования на животных показали, что при некоторых клинических ситуациях, в частности при септицемии, анкрод способствует повышению депозиции фибрина. При комбинированной же терапии с варфарином описываются случаи развития венозной гангрены конечностей. Таким образом, анкрод нежелательно применять для лечения пациентов с ГИТ II. Данные о безопасности анкрода у беременных отсутствуют.

Антитромбоцитарные препараты, такие как **аспирин** и **дипиридамо**л (Курантил), применяются у пациентов с ГИТ II с переменным успехом. Следует отметить, что эффекты ГИТ II не ограничиваются только активацией тромбоцитов, а кроме того, при такой терапии не всегда наблюдается ингибция эффектов ГЗА на тромбоциты [Selleg et al., 2005]. Поэтому антитромбоцитарные препараты, такие как аспирин, могут применяться в качестве дополнительной терапии к основной антикоагулянтной, в особенности если

существует высокий риск артериального тромбоемболизма. При этом следует проанализировать соотношение эффективности и риска кровотечений.

Что касается возможности применения ингибиторов тромбоцитарных гликопротеинов (GPIIb/IIIa), то монотерапия ими также недостаточна у пациентов с ГИТ II. Так, ингибиторы GPIIb/IIIa блокируют связывание фибриногена с поверхностью тромбоцитов. Кроме того, они способны снижать тромбообразование, ингибируя экспозицию прокоагулянтных фосфолипидных поверхностей на тромбоцитах. *In vitro* антагонисты GPIIb/IIIa ингибируют активацию тромбоцитов, эндотелиальных клеток и образование тромбоцитарных микрочастиц, вызванных ГЗА. Тем не менее Fc-рецептор-зависимая активация тромбоцитов ГЗА не зависит от комплекса GPIIb/IIIa, поэтому ингибиторы GPIIb/IIIa не ингибируют реакцию высвобождения гранул тромбоцитов. Возможно, применение ингибиторов тромбоцитарных гликопротеинов будет успешно в комплексе с антикоагулянтами, хотя следует отметить возможность синергичных эффектов и повышения риска кровотечений. В связи с этим возможность использования ингибиторов GPIIb/IIIa в комплексе с антикоагулянтами пока только изучается.

В настоящее время изучается возможность применения новых антикоагулянтов — ингибиторов фактора Ха — в лечении ГИТ II. Первым из таких препаратов является *фондапаринукс* (арикстра). Он представляет собой синтетический полисахарид и не демонстрирует повышения агрегационного ответа тромбоцитов в присутствии ГИТ-позитивной сыворотки. В свете современных представлений о патогенезе ГИТ II, это связано с тем, что пентасахарид в силу своей химической структуры не взаимодействует с PF4, а потому не способствует последующему выбросу PF4 из тромбоцитов, как это происходит в случае применения НГ и реже НМГ. Наличие от 6 до 10 сахаридных единиц еще может поддерживать стехиометрическое соотношение; наличие же в молекулярной цепи более 10 сахаридных единиц достоверно повышает частоту стехиометрических взаимодействий. НМГ с меньшей молекулярной массой гораздо реже вызывает образование ГЗА, чем НГ, а фракции НМГ с Mr 1800 Да и меньше значительно не влияют на тромбоцитарный ответ. Исходя из этого можно предположить, что пентасахарид с Mr 1714 Да не должен вызывать перекрестного реагирования с ГЗА. М. Rosove и соавт. (2005) получили обнадеживающие результаты в опытах *in vitro*, сравнивая способность НГ и пентасахарида фондапаринукса вызывать агрегацию тромбоцитов

в присутствии сыворотки 39 пациентов с ГИТ II. При применении НГ реакция была положительной в 79,8% случаев, тогда как при использовании фондапаринукса — лишь в 3,3%.

Однако фондапаринукс, в отличие от аргатробана и лепирудина, не требует постоянной внутривенной инфузии и лабораторного мониторинга; этот препарат достаточно вводить подкожно 1 раз в сутки. К тому же фондапаринукс является более дешевым препаратом. Принимая во внимание эти обстоятельства, именно его можно считать претендентом на роль препарата выбора при лечении ГИТ II.

В ряде случаев при ГИТ II необходимо решить вопрос о применении дополнительных методов терапии, к каковым относятся внутривенное введение  $\gamma$ -глобулина, фибринолитиков, плазмаферез, тромболитическая терапия, хирургическая тромбэктомия.

Раннее применение плазмафереза у пациентов с ГИТ II и ГИТ-индуцированными тромбозами может быть эффективным. При этом достигается двойной эффект: во-первых, выводятся антитела и комплексы антиген—антитело; во-вторых, благодаря использованию в качестве замещающей жидкости плазмы, возмещается уровень естественных антикоагулянтов.

Плазмаферез особенно необходим при тромбозах, угрожающих жизни, и при высоком риске ампутации конечности. Плазмаферез проводится ежедневно, при этом необходимо оценивать динамику снижения уровня ГЗА. Если в течение трех дней положительная динамика не отмечается, то дополнительно назначают терапию иммуноглобулином.

Терапевтический эффект внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) связывают с ингибцией ГЗА-индуцированной активации тромбоцитов посредством как интактного IgG, так и Fc-фрагментов, поступающих при ВВИГ. Следует заметить, что эти эффекты зависят от метода производства иммуноглобулина. В литературе встречаются сообщения о быстром подъеме количества тромбоцитов у пациентов с ГИТ II после введения высоких доз ВВИГ. Видимо, включение ВВИГ в антикоагулянтную терапию ГИТ II в качестве дополнительного средства обосновано в угрожающих жизни ситуациях или при тяжелом тромбозе конечностей, угрожающем развитием гангрены. При этом доза ВВИГ должна составлять 1 г/кг массы тела в день. Терапию продолжают ежедневно в течение не менее 2 дней.

В ряде случаев при угрожающих жизни тромбозах (обширный тромбоз вен нижних конечностей или ТЭЛА) необходима селективная тромболитическая терапия [Warkentin et al., 2004]. В послеоперационном



периоде требуются более низкие дозы тромболитиков (урокиназа 30–60 тыс. МЕ/ч), в остальных случаях используются более высокие их дозы (урокиназа 50–200 тыс. МЕ/ч). Уровень фибриногена необходимо контролировать каждые 8 ч; он должен составлять около 200 мг/дл. Интенсивность терапии снижается, или она полностью отменяется при появлении клинически выраженных геморрагий. Селективная инфузия продолжается до тех пор, пока ангиографически не подтверждается полный лизис тромба. Следует подчеркнуть, что тромболитики не уменьшают тромбообразование, поэтому необходимо (равно как и при хирургической тромбэктомии) одновременное назначение ингибитора тромбина (лепирудина или др.) или данапароида в редуцированных дозах.

Нужно отметить, что селективная тромболитическая терапия всегда предпочтительнее, чем хирургическая тромбэктомия. Эндотелиальное повреждение, которое развивается при тромбэктомии, в сочетании с эффектами ГЗА может усугублять протромботический статус и снижать успешность хирургической тромбэктомии. Тем не менее последняя может быть единственным методом терапии в критических ситуациях, когда время очень ограничено и/или селективный тромболитический невозможен (тромбоз мезентериальной артерии и пр.).

Установка каво-фильтров пациентам с ГИТ II с целью профилактики ТЭЛА не показана, поскольку это может осложниться массивным тромбозом нижней полой вены, включая почечные вены, и другими осложнениями прогрессирующего тромбоза, в особенности в ситуациях, когда антикоагулянты не применяются.

Следует подчеркнуть, что основная терапия ГИТ II — антикоагулянтная. Остальные методы носят адъювантный характер.

### 17.7. Рекомендации по терапии гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Подведем некоторые итоги, касающиеся принципов терапии ГИТ.

1. При подозрении на ГИТ необходимо срочно отменить НГ/НМГ и незамедлительно начать терапию альтернативными антикоагулянтами — только отмены гепарина для прерывания патологического процесса недостаточно. В проспективном исследовании В. Tardy и соавт. (1999) развитие новых тромбозов наблюдалось у 10,4% пациентов с ГИТ в течение 1,7 дней после отмены гепарина, причем при

ультразвуковом обследовании частота тромбозов составила 50%. Интересно, что ранняя отмена гепарина по сравнению с более поздней при отсутствии дальнейшей антикоагулянтной терапии не только не приводит к снижению частоты тромбозов, но и связана с ее увеличением. Такой, казалось бы, парадоксальный феномен объясняется тем, что помимо продолжающегося патологического процесса, вызванного ГЗА-антителами, добавляются еще и факторы риска тромбозов, которые стали причиной назначения гепарина [Wallis et al., 1999].

2. При изолированной ГИТ (только тромбоцитопения при отсутствии тромбозов) в связи с высокой частотой развития тромботических осложнений рекомендуется отмена гепарина и применение альтернативных антикоагулянтов в терапевтических дозах. Кроме того, рекомендуется проводить скрининговые ультразвуковые исследования для исключения тромбоза глубоких вен и для динамического контроля клинической ситуации.
3. Прямой ингибитор тромбина назначается в дозе, поддерживающей терапевтический уровень АЧТВ (1,5–2,5). Варфарин назначается лишь при нормализации количества тромбоцитов (не менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , а лучше —  $150 \times 10^9/\text{л}$ ) [Hassel et al., 2005]. Начинать терапию варфарином следует с малых доз (5 мг/сут). При этом ингибитор тромбина и варфарин одновременно нужно принимать не менее 5 дней, чтобы предотвратить возможный транзитный эффект гиперкоагуляции, возникающий в начале лечения варфарином, вследствие снижения уровня естественного антикоагулянта протеина С.
4. При развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении на фоне приема варфарина действие последнего необходимо прекратить. Это достигается при назначении витамина К в дозе 5–10 мг (перорально или внутривенно) [Warkentin et al., 2004]. Такая тактика связана с риском микрососудистого тромбоза на фоне прогрессирующего снижения уровня протеина С. Кроме того, повышение МНО при приеме варфарина приводит к использованию ингибиторов тромбина в недостаточных дозах.
5. Хотя ГИТ II сопровождается тромбоцитопенией, трансфузия тромбоцитарной массы противопоказана. Спонтанные кровотечения при ГИТ II крайне редки, поскольку наблюдаемая

лабораторно-клиническая тромбоцитопения является по своей сути тромбоцитической. Трансфузия же тромбоцитов дополнительно «подливает масло в огонь», так как вводимые экзогенно тромбоциты активируются циркулирующими иммунными комплексами, усугубляя тромбофилию и способствуя развитию тромбозов.

- У пациентов с ГИТ в анамнезе при необходимости кардиохирургического вмешательства во время операции допустимо применение НГ, однако в пере- и послеоперационном периоде предпочтение следует отдавать прямым ингибиторам тромбина. Возможность повторного применения НГ у пациентов с ГИТ в анамнезе объясняется тем, что ГЗА появляются в крови транзиторно и исчезают примерно через 30–80 дней. При этом при повторном применении гепарина ГИТ развивается не моментально, а через такой же промежуток времени, как и при первой встрече с гепарином (4–14 дней). Если с момента развития ГИТ прошло менее 100 дней, то идеальным для определения возможности применения НГ в случае экстренной необходимости является определение ГЗА.

### 17.8. Рекомендации по профилактике гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Успех терапии ГИТ II прежде всего зависит от своевременной диагностики, однако даже в высококвалифицированных клиниках методы выявления

ГИТ II отнюдь не всегда доступны. Поэтому важнейшее значение приобретает профилактика этого редкого, но тяжелейшего осложнения гепаринотерапии. Практический врач должен до начала гепаринотерапии и в ее процессе уделять особое внимание проведению простого лабораторного теста — определению количества тромбоцитов в периферической крови. Учитывая вероятность развития клинически выраженных, а также субклинических тромбозов при применении гепарина, предлагается проводить дуплексное сканирование в качестве скринингового метода обследования.

Согласно рекомендациям VII Конференции АССР, важнейшим методом профилактики ГИТ является регулярный контроль количества тромбоцитов в крови (табл. 17.6) [Warkentin et al., 2004].

Предпочтение стоит отдавать НМГ по сравнению с НГ. Абсолютный риск развития ГИТ при применении НМГ очень низкий. Таким образом, НМГ является препаратом выбора для профилактики тромбозов у пациентов с различными заболеваниями, включая хирургических, кардиологических, онкологических больных, а также при беременности высокого риска.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что успешная профилактика и терапия ГИТ II возможны только при глубоких знаниях механизмов патогенеза этого угрожающего состояния. Благодаря успехам молекулярных исследований появляется все больше данных в пользу того, что ГИТ является частью универсальной реакции организма — системного ответа на воспаление.

Таблица 17.6

Рекомендуемая частота определения количества тромбоцитов в крови при терапии гепарином в зависимости от риска развития ГИТ

Риск ГИТ	Характеристика пациентов	Профилактика ГИТ
Высокий (более 1%)	Пациенты, перенесшие кардиохирургические, ортопедические, сложные абдоминальные операции, пациенты в отделениях интенсивной терапии, принимающие нефракционированный гепарин	Определение количества тромбоцитов через день с 4-го по 14-й день лечения или до прекращения терапии гепарином
Средний (0,1–1%)	Пациенты терапевтического стационара и беременные, профилактически получающие НГ или НМГ после первоначальной терапии НГ, пациенты, получающие НМГ в послеоперационном периоде	Определение количества тромбоцитов 1 раз в 2–3 дня с 4-го по 14-й день лечения или до прекращения терапии гепарином
Низкий (менее 0,1%)	Пациенты терапевтического стационара или беременные, профилактически получающие НМГ	Рутинное определение количества тромбоцитов не показано. При беременности: определение количества тромбоцитов 1 раз в неделю в течение I триместра и 1 раз в месяц в течение II и III триместров [Bick et al., 2006]

## Литература

A Meta-Analysis to Determine the Risk of Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) and Isolated Thrombocytopenia in Prophylaxis Studies Comparing Unfractionated Heparin (UFH) and Low Molecular Weight Heparin (LMWH) // *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). — 2004. — V. 104. — P. 2587.

*Amiral J., Lormeau J.C., Marfaing-Koka A. et al.* Absence of cross-reactivity of SR90107A/ORG31540 pentasaccharide with antibodies to heparin-PF4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* — 1997. — V. 8 (2). — P. 114–117.

*Amiral J., Marfaing-Koka A., Wolf M. et al.* Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia // *Blood.* — 1996. — V. 88 (2). — P. 410–416.

*Arnout J.* The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia // *J. Thromb. Haemost.* — 1996. — V. 75 (4). — P. 536–541.

*Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R.* Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. — UK: Cambridge University press, 2006. — 604 p.

*Comunale M.E., van Cott E.M.* Heparin-induced thrombocytopenia // *Int. Anesthesiol. Clin.* — 2004. — V. 42 (3). — P. 27–43.

*Gruel Y., Pouplard C., Lasne D. et al.* The homozygous FcyRIIIa-158V genotype is a risk factor for heparin-induced thrombocytopenia in patients with antibodies to heparin-platelet factor 4 complexes // *Blood.* — 2004. — V. 104. — P. 2791–2793.

*Hassell K.* The Management of Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia Who Require Anticoagulant Therapy // *Chest.* — 2005. — V. 127. — P. 1–8.

*Jang I.K., Hursting M.J.* When Heparins Promote Thrombosis: Review of Heparin-Induced Thrombocytopenia // *Circulation.* — 2005. — V. 111. — P. 2671–2683.

*Kelton J.G.* The Pathophysiology of Heparin-Induced Thrombocytopenia: Biological Basis for Treatment // *Chest.* — 2005. — V. 127. — P. 9–20.

*Kuo K.H., Kovacs M.J.* Fondaparinux: a potential new therapy for HIT // *Hematology.* — 2005. — V. 10 (4). — P. 271–275.

*Locke C.F.S., Dooley J., Gerber J.* Rates of clinically apparent heparin-induced thrombocytopenia for unfractionated heparin vs. low molecular weight heparin in non-surgical patients are low and similar // *Thromb. J.* — 2005. — V. 3 (1). — P. 4.

*Rosove M.H.* New insights in heparin-induced thrombocytopenia // *Blood.* — 2005. — V. 105 (1). — P. 4–5.

*Sanson B.J., Lensing A.W., Prins M.H. et al.* Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review // *J. Thromb. Haemost.* — 1999. — V. 81 (5). — P. 668–672.

*Selleng K., Selleng S., Raschke R. et al.* Immune heparin-induced thrombocytopenia can occur in patients receiving clopidogrel and aspirin // *Amer. J. Hematol.* — 2005. — V. 78 (3). — P. 188–192.

*Tardy B., Tardy-Poncet B., Fournel P. et al.* Lower limb veins should be systematically explored in patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia // *J. Thromb. Haemost.* — 1999. — V. 82 (3). — P. 1199–1200.

*Wallis D.E., Workman D.L., Lewis B.E. et al.* Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia // *Amer. J. Med.* — 1999. — V. 106 (6). — P. 629–635.

*Warkentin T.E.* Heparin-induced thrombocytopenia // *Dis. Mon.* — 2005. — V. 51 (2–3). — P. 141–149.

*Warkentin T.E., Sheppard J.A., Horsewood P. et al.* Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia // *Blood.* — 2000. — V. 96 (5). — P. 1703–1708.

*Warkentin T.E., Greinacher A.* Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — V. 126. — P. 311–337.

*Warkentin T.E.* New Approaches to the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia // *Chest.* — 2005. — V. 127. — P. 35–45.

В условиях все более широкого внедрения в клиническую практику антитромботических препаратов, несмотря на их постоянное усовершенствование и создание новых лекарственных средств, проблема осложнений антитромботической терапии, прежде всего геморрагических, является одной из наиболее актуальных на сегодняшний день. Это определяет важность адекватного лабораторного мониторинга при проведении антитромботической терапии.

### 18.1. Мониторинг при терапии нефракционированным гепарином

Наиболее распространенным методом контроля свертываемости крови при терапии гепарином является определение активированного частичного тромбопластинового времени. Метод заключается в определении времени свертывания крови при рекальцификации субстратов крови и добавлении фосфолипидных субстанций и различных контактных активаторов свертывания (каолина, целлита и т.д.). АЧТВ характеризует внутренний путь свертывания крови (т.е. факторов XII, XI, X, VIII). В норме оно составляет 30–40 с. Логично, что определение АЧТВ является весьма удачным методом для определения антикоагулянтного эффекта, так как комплекс гепарин—антиромбин ингибирует большинство из перечисленных факторов (Ха, IXа, XIа, XIIа). Еще в 70-х годах XX в. было показано, что терапия гепарином является эффективной для профилактики тромбозов при удлинении АЧТВ в 1,5–2,5 раза по сравнению с контролем

[Basu et al., 1972]. С тех пор целевое значение АЧТВ, в 1,5–2,5 раза превышающее норму, является «золотым стандартом» при назначении гепарина.

В связи с тем что НГ обладает достаточно узкой терапевтической шириной, контроль его антикоагулянтного эффекта необходим для проведения безопасной терапии. Имеются данные о взаимосвязи уровня АЧТВ, риска геморрагических осложнений и выживаемости. Так, в исследовании GUSTO-1 при одновременном применении тромболитической терапии и НГ у пациентов с острым инфарктом миокарда риск кровотечений возрастал при уровне АЧТВ более 70 с. При этом увеличение АЧТВ на каждые 10 с сопровождалось увеличением риска кровотечений средней и тяжелой степени на 1% и увеличением риска внутричерепных кровоизлияний на 0,07%. При этом у пациентов с АЧТВ менее 50 и более 75 с была более высокая летальность [Pilote et al., 1995].

За последние 25 лет методика определения АЧТВ и используемые реагенты значительно изменились. На сегодня используется более 300 методов определения АЧТВ. Проблема заключается в том, что уровень АЧТВ колеблется в зависимости от используемого реагента и методики определения. Так, было показано, что при концентрации гепарина в плазме 0,3 ЕД/мл значение АЧТВ в зависимости от лаборатории может колебаться от 48 до 108 с [Brill-Edwards et al., 1993]. С использованием современных реагентов при терапевтических концентрациях гепарина в плазме крови (0,3–0,7 анти-Ха-активности), по разным данным, АЧТВ превышает норму в 1,6–2,7 раза, а то и в 3,7–6,2 раза [Hirsh

and Raschke, 2004]. Таким образом, в каждой лаборатории необходимо проводить стандартизацию АЧТВ согласно терапевтической концентрации гепарина в плазме крови (0,3–0,7 анти-Ха-активности). Интересно, что в только в 3 из 16 исследований по сравнению НГ и НМГ была использована стандартизация АЧТВ. Следовательно, у части пациентов дозы НГ могли быть недостаточными, а значит эффективность гепарина в этих исследованиях могла быть недооценена [Raschke et al., 2003].

После болюсного введения гепарина АЧТВ необходимо определить через 6 ч, а затем подбирать дозы НГ для внутривенного введения на основании полученных значений. Переходить на более редкие определения АЧТВ можно не ранее того, как в двух последовательных анализах будут достигнуты терапевтические значения данного показателя. В первые сутки рекомендуется определять АЧТВ каждые 6 ч, а в дальнейшем, если оно не выходит за рамки терапевтических значений, определять один раз в день. Кроме того, определение АЧТВ (и коррекцию дозы НГ) следует производить при существенном изменении состояния пациента. Для облегчения подбо-

ра дозы НГ при внутривенной инфузии были разработаны специальные номограммы, позволяющие подобрать режим дозы препарата в зависимости от достигнутых значений АЧТВ. Возможные номограммы приведены в табл. 18.1 и 18.2. При этом в каждой лаборатории необходимо провести стандартизацию АЧТВ по концентрации гепарина в крови.

Начальная доза 5000 ЕД в/в струйно (болюс), затем постоянная в/в инфузия, начальная скорость введения из расчета 30 тыс. ЕД за 24 ч (концентрация 40 ЕД/мл). Первое определение АЧТВ — через 6 ч после болюса с последующей коррекцией скорости введения в соответствии с номограммой.

Подкожное введение НГ также контролируется при помощи АЧТВ. При лечении тромбоэмболических осложнений необходимы высокие дозы гепарина; начальная доза обычно составляет 250 ЕД/кг или 17,5 тыс. ЕД. В дальнейшем водится 17,5–20 тыс. ЕД каждые 12 ч. Доза подбирается таким образом, чтобы через 6 ч после введения сохранялся терапевтический уровень АЧТВ. При устойчивых терапевтических значениях рекомендуется проводить контроль АЧТВ 1–2 раза в неделю. Однако в связи с несовершенной

Таблица 18.1

Номограмма для определения дозы гепарина [Raschke et al., 1996]

АЧТВ, с	Доза
Начальная доза	80 ЕД/кг болюсно, далее 18 ЕД/кг/ч
Менее 35	80 ЕД/кг болюсно, далее 4 ЕД/кг/ч
35–45	40 ЕД/кг болюсно, далее 2 ЕД/кг/ч
46–70*	Доза гепарина не меняется
71–90	Уменьшить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
Более 90	Прервать инфузию гепарина на 1 ч, далее с каждым часом уменьшать скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч

\* АЧТВ 46–70 с соответствует терапевтической концентрации гепарина (0,3–0,7 анти-Ха-активности).

Таблица 18.2

Номограмма для определения дозы гепарина [Hirsh et al., 2001]

АЧТВ, с	Повторить болюс, ЕД	Прекратить инфузию, мин	Изменить скорость инфузии (дозу), мл/ч*, ЕД/ч	Время следующего измерения АЧТВ
Менее 50	5000	0	+3 (+120)	6 ч
50–59	0	0	+3 (+120)	6 ч
60–85	0	0	0 (0)	Следующее утро
86–95	0	0	-2 (-80)	Следующее утро
96–120	0	30	-2 (-80)	6 ч
Более 120	0	60	-4 (-160)	6 ч

\* Нормальные значения АЧТВ — 27–35 с.

гемодинамикой НГ нередко поддерживать терапевтический уровень антикоагуляции бывает весьма трудно.

Средние дозы НГ применяются для профилактики ВТЭ у пациентов из группы высокого риска. При этом начальная доза гепарина составляет 3500 ЕД с последующей коррекцией по результатам определения АЧТВ.

Для профилактики ВТЭ в группах с низким риском тромбоземболических осложнений возможно применение низких доз гепарина — 5000 ЕД 2–3 раза в день.

Для профилактики тромбообразования при наличии катетеров в крупных сосудах рекомендуется периодическое промывание катетеров раствором, содержащим НГ в дозе 100 ЕД/мл, или постоянная инфузия раствора с концентрацией НГ 0,5–1 ЕД/мл. При этом контроль АЧТВ не требуется.

При применении высоких доз гепарина при искусственном кровообращении, гемодиализе, внутрисосудистых манипуляциях для контроля гепаринотерапии используется АВР.

Наиболее точно антикоагулянтный эффект гепарина характеризует его концентрация в крови или анти-Ха-активность (целевые значения 0,3–0,7 ЕД/мл). Определение анти-Ха-активности необходимо у пациентов с АФС при наличии резистентности к гепарину.

Показатель хронометрической коагуляции  $r + k$  тромбозластограммы отражает антитромбопластическое и антитромбиновое действие гепарина, а показатель индекса тромбодинамического потенциала — его влияние на структурные свойства сгустка. Гепаринотерапия считается адекватной, если в установленные сроки величина показателя  $r + k$  превышает нормальное значение (19–25 мм) в 1,5–2,5 раза, а индекс тромбодинамического потенциала падает до 3–5.

При лечении гепарином заболеваний, сопровождающихся ДВС-синдромом в стадии коагулопатии потребления, такие методы контроля гепаринотерапии, как АЧТВ, ТВ, активированное время свертывания и обычная тромбозластография, дают искаженные результаты. Это связано с «потреблением» тех факторов, на которые воздействует гепарин, и наличием в плазме продуктов деградации фибрина/фибриногена, обладающих антитромбиновым действием.

В таких случаях единственным методом контроля является «проба переноса» (по Раби), которая заключается в определении с помощью тромбозластографа времени  $r$  нормальной плазмы и смеси плазм здорового и больного. Если в плазме больного присутству-

ет гепарин, то время  $r$  смеси будет больше времени  $r$  здорового человека. Гепаринотерапия считается адекватной, если время  $r$  смеси примерно в 1,5–2 раза выше времени  $r$  плазмы здорового человека, т.е. если  $r_{\text{смеси}}/r_{\text{контроля}} \geq 1,5$ .

Наряду с прямыми методами контроля гепаринотерапии важное значение для оценки эффективности и своевременного выявления угрозы побочных реакций при лечении гепарином имеют динамический контроль за концентрацией ПДФ, количеством тромбоцитов и выявление эритроцитов в анализах мочи.

При заболеваниях, протекающих с ДВС-синдромом, признаком эффективности гепаринотерапии является уменьшение концентрации ПДФ и нормализация количества тромбоцитов; стойкая тромбоцитопения и высокие уровни ПДФ свидетельствуют о неэффективности лечения.

В процессе контроля эффективности антикоагуляции гепарином крайне важно не забывать и о контроле безопасности, что подразумевает прогнозирование риска не только геморрагических осложнений, но и ГИТ II и связанных с ней тромбозов.

Избежать последнего позволит:

- а) подробный анамнез (исключить идиосинкразию к гепарину в анамнезе);
- б) подсчет количества тромбоцитов до назначения гепарина и в процессе гепаринотерапии (с 4-го по 14-й день терапии — на 5, 7, 10-й день) (см. гл. 16).

## 18.2. Контроль терапии низкомолекулярным гепарином

Учитывая механизмы действия НМГ и результаты применения их в широкой клинической практике, большинство исследователей склоняются к мысли, что нет необходимости в лабораторном контроле при использовании НМГ в терапевтических и тем более в профилактических целях. Тем не менее оценку их антикоагулянтного эффекта можно проводить по определению анти-Ха-активности (эффект предотвращения образования фактора Ха). Оптимальное время для определения анти-Ха-активности — через 4 ч после подкожной инъекции НМГ, когда ее уровень достигает своего пикового значения. В большинстве случаев при выборе дозы НМГ можно ориентироваться только на массу тела больного. Рутинный лабораторный контроль при терапии НМГ не требуется, за исключением нескольких клинических ситуаций. К ним относится почечная недостаточность, ожирение, анти-

фосфолипидный синдром, беременность. Кроме того, регулярное определение анти-Ха-активности показано пациенткам с искусственными клапанами сердца при применении НМГ во время беременности для строгого контроля уровня антикоагуляции и предотвращения самого грозного осложнения у таких пациенток — тромбоемболий. Определение анти-Ха-активности и коррекция дозы НМГ могут потребоваться при выраженной почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин).

Характеристика биологических методов контроля терапии стандартным гепарином и НМГ с учетом механизмов их действия на различные компоненты системы гемостаза представлена в табл. 18.3.

Следует отметить, что до появления НМГ контроль дозы НГ преследовал цель обеспечения адекватной дозировки во избежание опасных геморрагических осложнений. НМГ практически снял проблему контроля неблагоприятных гипокоагуляционных эффектов. Однако так же, как и при терапии НГ, весьма актуальным является контроль эффективности терапии. Для этой цели могут быть использованы такие маркеры внутрисосудистого свертывания крови, как ТАТ, F1+2 и, особенно, продукты деградации фибрина/фибриногена (табл. 18.4).

В процессе ведения беременности мы считаем необходимым исследование молекулярных маркеров тромбофилии, таких как D-димер, ТАТ, F1+2, так как они позволяют:

Таблица 18.3

Методы контроля при лечении НГ и НМГ

Методы контроля	Характеристика и значение метода	НГ	НМГ
АЧТВ	Характеризует активацию внутреннего пути свертывания крови. Учитывает влияние комплекса гепарин-АТ III на факторы: Ха, XIIa, XIa, IXa, Па, т.е. антитромбопластический эффект гепарина	+	-
АВР	Используется для характеристики плазменных факторов свертывания крови, которые определяются при исследовании АЧТВ, а также тромбоцитарных факторов (фактора III тромбоцитов)	+	-
$r + k$	Характеризует контактную фазу активации и учитывает также антиромботический эффект гепарина	+	-
Индекс тромбодинамического потенциала	Учитывает влияние гепарина и НМГ на структурные свойства сгустка крови	+	±
Анти-Ха	Характеризует анти-Ха-активность	±	+
Количество тромбоцитов	Учитывает побочные эффекты гепаринотерапии — иммунную тромбоцитопению и, как следствие, высокий риск тромбоза	+	±

Таблица 18.4

Контроль эффективности терапии НМГ и НГ

Методы контроля эффективности фибринолитической терапии	Характеристика и значение метода
ТАТ	Количество ТАТ-комплексов пропорционально количеству тромбина, образующегося раннего маркера тромбофилического состояния и начала внутрисосудистого свертывания крови. Снижение его уровня свидетельствует об эффективности терапии
F1+2	Образуются при протеолитическом расщеплении протромбина, активированного фактором Ха. Косвенный маркер образования тромбина; позволяет судить о наличии ДВС-синдрома и тромбофилии. При эффективной терапии гепаринами количество их уменьшается или исчезает
Продукты деградации фибрина/фибриногена	Образуются в результате гипертромбинемии и репаративного фибринолиза. Маркер текущего ДВС-синдрома или тромбофилии. При гепаринотерапии уровень снижается или исчезает
D-димер	Характеризует перекрестную полимеризацию фибрина в процессе внутрисосудистого свертывания крови. Является одним из наиболее специфических тестов диагностики ДВС-синдрома, тромбофилии и тромбоза. Его уменьшение или исчезновение свидетельствует об эффективности терапии гепаринами. В норме не должен превышать 0,5 мкг/л



- ◆ установить наличие тромбофилии;
- ◆ обосновать противотромботическую профилактику;
- ◆ осуществлять контроль эффективности противотромботической профилактики;
- ◆ осуществлять коррекцию дозы препарата.

Оценка эффективности длительного применения НМГ должна проводиться с учетом как клинических, так и лабораторных критериев. Об эффективной профилактике свидетельствовали как пролонгирование беременности до сроков доношенной беременности, так и отсутствие ВУЗРП по данным УЗИ, отсутствие внутриутробного страдания плода по данным доплерометрии и кардиотокографии.

### 18.3. Мониторинг терапии непрямыми антикоагулянтами

Еще до открытия оральных антикоагулянтов — производных кумарина — одним из методов лабораторного контроля свертывающей активности было протромбиновое время (ПВ), предложенное Армано Квиком в 1935 г. ПВ отражает функциональную активность 3 из 4 витамин К-зависимых факторов коагуляции (II, VII, X). Методика выполнения этого теста весьма проста и заключается в добавлении к цитратной плазме тромбопластина и кальция.

Концентрация факторов свертывания в плазме, как известно, является результатом хорошо отрегулированного равновесия между синтезом и распадом. Синтез факторов в первую очередь зависит от функции печени, наличия ВКЗ факторов активности системы карбоксилирования, а также от наличия витамина К или антагонистов витамина К. Нарушения в синтезе факторов свертывания пропорциональны уровню факторов в плазме. В то же время в условиях нормы уровень синтеза факторов эквивалентен уровню их выведения из организма. Однако если синтез факторов полностью прекращается, то уровень факторов в плазме крови снижается в логарифмической зависимости, что связано с периодом полураспада факторов свертывания. Это можно выразить следующей формулой:

$$C_t = C_0 (0,5)^{t/t_{1/2}},$$

где  $C_t$  — концентрация фактора в момент времени  $t$ ;  $C_0$  — концентрация в момент  $t = 0$ ;  $t$  — определенный момент времени;  $t_{1/2}$  — время полураспада.

Время полураспада протромбина составляет около 60 ч, фактора X — 45 ч, фактора IX — 14 ч и фактора VII — 6 ч. Это означает, что для достиже-

ния антикоагулянтного эффекта и снижения уровня протромбина при назначении антагонистов витамина К требуется по меньшей мере 60 ч. Так, удлинение ПВ отмечается уже в первый день приема варфарина и обусловлено коротким периодом полужизни фактора VII, который составляет 6 ч. Однако интерпретация теста ПВ связана с определенными трудностями: использованием разных видов тромбопластина (с большей или меньшей чувствительностью), разной техникой выполнения теста, использованием различной аппаратуры, ручного или автоматического метода определения.

История с контролем антикоагулянтной терапии пережила свои «потрясения». С целью стандартизации дозирования ОАК American Heart Association рекомендовала терапевтический интервал для протромбинового отношения ПО (ПО = ПВ плазмы больного/ПВ пула нормальной плазмы) в пределах 2,0–2,5. Однако в 50-х — начале 60-х годов XX в. появились коммерческие бренды тромбопластинов, полученных из кроличьих тканей, которые заменили используемые прежде реактивы из человеческого мозга, которые в каждой стране были отечественными. Изменения эти были сделаны с целью лучшей единой стандартизации тромбопластинов. Однако, при том что тромбопластины были изменены, терапевтический интервал ПО не был пересмотрен, хотя сейчас известно, что тромбопластины кроличьего происхождения обладают меньшей чувствительностью. Таким образом, ПВ с новыми коммерческими реактивами меньше удлинялось в ответ на дефект коагуляции на фоне терапии варфарином. Поэтому для достижения терапевтического интервала ПО требовалось увеличение дозы варфарина. Это привело, в свою очередь, к увеличению числа геморрагических осложнений в Северной Америке на фоне варфаринотерапии. В Великобритании же и некоторых других странах, в которых продолжали использовать реактивы с человеческим мозговым тромбопластином, интенсивность антикоагулянтной терапии оставалась неизменной и, соответственно, количество геморрагических осложнений не возрастало. Такое положение дел продолжалось в течение почти 30 лет. Оказалось, что дозы варфарина, применяемые в Северной Америке, почти вдвое превышали таковые в Великобритании. Только в 1982 г., с введением ВОЗ новой системы стандартизации ПВ с помощью международного нормализованного отношения (МНО), удалось «сравнить» стандарты и нивелировать разницу между интенсивностью антикоагуляции *in vitro* в зависимости от типа тромбопластина. При этом

используется калибровка каждого тромбопластина по стандартному тромбопластину (представляет человеческий рекомбинантный тканевый фактор в сочетании с фосфолипидным компонентом), чувствительность которого принята за единицу. Для каждого тромбопластина получен показатель его чувствительности по сравнению со стандартом — международный индекс чувствительности тромбопластина — МИЧ (ISI — International Sensitivity Index). Благодаря появлению МНО, которое учитывает чувствительность используемого тромбопластина, контроль антикоагулянтной терапии стал универсальным.

### 18.3.1. Проблемы измерения антикоагулянтного эффекта

Несмотря на то что МНО является стандартом определения степени антикоагуляции при применении непрямых антикоагулянтов, этот метод также сопряжен с целым рядом ограничений.

1. Так, при определении МИЧ используются стандартные данные пациентов, получающих непрямые антикоагулянты в течение как минимум 6 нед. Таким образом, МНО лучше характеризует состояние антикоагуляции при длительной терапии варфарином, тогда как в самом начале терапии непрямые антикоагулянтами ценность определения МНО может быть ниже.
2. Ценность МНО также в определенной степени зависит от чувствительности используемого в лаборатории тромбопластина. Точность МНО снижается при использовании тромбопластинов с высокими значениями МИЧ. Учитывая, что при математическом вычислении МНО протромбиновое отношение возводится в степень МИЧ, не удивительно, что конечный результат менее точен, когда тромбопластин менее чувствителен и, соответственно, значение МИЧ выше. По той же причине погрешности выше и при большем значении протромбинового отношения, т.е. при большем удлинении ПВ исследуемой плазмы, а следовательно, и более интенсивной антикоагуляции. Согласно рекомендациям College of American Pathologists, предпочтительно использовать тромбопластин со средней чувствительностью (например, МИЧ < 1,7) [Ansell et al., 2004].
3. Трудности с интерпретацией результатов возникают у пациентов с тяжелыми заболеваниями

печени, с антифосфолипидным синдромом (волчаночный антикоагулянт оказывает влияние на тромбопластиновые реагенты). Влияние на значение МНО оказывает также концентрация цитрата, используемого для предотвращения образования тромба в пробирке. Значение МНО повышается при более высокой концентрации цитрата (более 3,8%), что может быть, в частности, обусловлено недостаточным заполнением пробирки кровью.

4. Снижение точности МНО в связи с использованием автоматических коагулометров. Тем не менее эта погрешность может быть сведена к минимуму при использовании чувствительных тромбопластинов (МНО близкое к 1,0) и тромбопластинов с лиофилизированными образцами плазмы с известными значениями ПВ.
5. Некачественные реактивы с недостаточно достоверным значением МИЧ. Как правило, такая ошибка подозревается, когда разные партии реактива тромбопластина от одного и того же производителя имеют разные значения МИЧ. Понятно, что с такими реактивами адекватный контроль варфаринотерапии невозможен, что может повлечь за собой тяжелые осложнения, вплоть до фатальных. Поэтому желательно использовать надежные реактивы от ведущих производителей.
6. Использование некачественной (несоответствующей заявленному значению ПВ) контрольной плазмы. Такую проблему можно решить, заменив некачественный контрольный образец на хорошо протестированный или использовав пул плазмы по крайней мере от 20 здоровых волонтеров.

Однако важно отметить, что в любом случае МНО является более точным критерием по сравнению с ПВ и должен использоваться у всех пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты.

Измерение сывороточных концентраций варфарина обычно не может решить проблем, связанных с антикоагуляцией. Кроме того, различная активность R- и S-изомеров также влияет на терапевтический интервал варфарина.

В среднем минимальная концентрация варфарина, необходимая для синтеза факторов свертывания, составляет 0,38 мкг/мл, однако терапевтические границы концентрации, соответствующие «менее интенсивным» и «более интенсивным» режимам, находятся в диапазоне 0,5–3 мкг/мл.

Вариабельность антикоагулянтного ответа у разных пациентов создает проблемы, поскольку в ряде исследований концентрации варфарина (как общего, так и свободного) различались почти в 4 раза у пациентов с терапевтическими границами МНО. Выяснилось, что фармакокинетика варфарина меньше влияет на такую вариабельность, нежели фармакодинамическое взаимодействие варфарина со своими рецепторами цикла витамина К и кинетики факторов свертывания.

Согласно некоторым данным, о степени антикоагуляции лучше судить по концентрации свободного (не связанного) S-изомера. Однако измерения концентраций варфарина все еще совершенствуются. В настоящее время наиболее перспективной является жидкостная хроматография под высоким давлением (HPLC — high-pressure liquid chromatography), поскольку позволяет не только определять концентрации вплоть до наногرامмов на миллилитр, но и идентифицировать рацемат и энантимеры варфарина.

По-видимому, основной точкой приложения варфарина является фермент редуктаза эпоксида витамина К<sub>1</sub>. Проявлением такой ингибиции, которая не развивается в отсутствие варфарина, является присутствие повышенных концентраций 2,3-эпоксида витамина К<sub>1</sub>, который под действием редуктазы эпоксида К<sub>1</sub> превращается в хинон витамина К<sub>1</sub>. Варфарин вызывает накопление эпоксида дозозависимым способом. Уровень 2,3-эпоксида витамина К<sub>1</sub>, возможно, является более чувствительным маркером активности варфарина, чем протромбиновое время или МНО, когда применяются низкие дозы варфарина.

Аномальный протромбин аккумулируется в крови в следующих случаях:

- а) энзимы, вовлеченные в процесс активации витамина К, ингибированы;
- б) дефицит витамина К;
- в) заболевания печени;
- г) после назначенного варфарина.

Аномальный протромбин является одним из неактивных протеинов PIVKA, идентичных иммунологически предшественникам (зимогенам) ВКЗ факторов. Иммуноэлектрофорез и биологические методы исследования (с использованием яда *Echis carinatus*) позволяют измерить концентрацию аномального протромбина в различных клинических ситуациях. В условиях «нормы» содержание аномального протромбина должно составлять менее 15 МЕ/мл. В условиях дефицита витамина К или после назначения ОАК концентрация аномального протромбина

в плазме может превышать 200 МЕ/мл. При неосложненном дефиците витамина К восстановление уровня витамина К (извне) способствует «возвращению» уровня аномального протромбина к нормальным значениям быстрее, чем после прекращения терапии варфарином.

Тяжелые заболевания печени также способствуют повышению уровня аномального протромбина и других PIVKA, однако этот эффект можно отличить от подобного при дефиците витамина К или варфаринотерапии, измерив уровни факторов XI и XII (они снижаются только при заболеваниях печени), а также с помощью протромбинового времени с ядом *Echis*.

Гамма-карбоксилированная глутаминовая кислота (активный участок ВКЗ факторов свертывания) может быть измерена в моче с помощью анионной обменной хроматографии с помощью техники разведения изотопов. Экспозиция снижается при варфаринотерапии и/или дефиците витамина К. Обнаружена отрицательная корреляция между экскрецией с мочой  $\gamma$ -карбоксилированной глутаминовой кислоты и протромбиновым временем, что открывает возможности мониторинга запасов витамина К у пациентов, получающих варфаринотерапию.

Поиск наиболее информативного теста определения эффективности варфарина все еще продолжается. На сегодняшний же день МНО является наиболее часто применяемым в клинической практике и выгодно отличается от своих предшественников — протромбинового индекса и протромбинового времени.

### 18.3.2. Влияние непрямых антикоагулянтов на молекулярные маркеры тромбоза и факторы свертывания

Несмотря на значительные успехи в совершенствовании методов мониторинга антикоагулянтной терапии ингибиторами витамина К и появление нового параметра — МНО — оптимальные уровни интенсивности противосвертывающей терапии, т.е. уровни, которые бы обеспечили защиту от тромбоза с минимальным риском кровотечения, в некоторых клинических ситуациях все еще не установлены.

В нашей практике мы встретились со значительными трудностями контроля терапии варфарином у пациенток с АФС. Виной этому является феномен ВА, при котором наблюдается искажение фосфолипид-зависимых реакций. У пациентов с АФС часто возникают трудности с подбором дозы варфарина, и в процессе наблюдения выявляются значительные колебания значений МНО. В таких условиях

возникает необходимость в более частом контроле МНО (более 1 раза в месяц) и создается повышенный риск как тромбоземболических, так и геморрагических осложнений. В связи с этим фактом в таких случаях логически напрашивается мысль использовать в качестве маркеров эффективности проводимой антикоагулянтной терапии молекулярные маркеры тромбофилии, как-то ТАТ, F1+2, D-димер, FА. Возможно, что эти методы контроля позволили бы выбрать ту минимальную дозу варфарина, которая была бы эффективной и в то же время безопасной. В своей практике мы широко используем контроль маркеров тромбофилии у пациенток, у которых имеются показания к приему варфарина: рецидивирующие тромбозы при АФС, искусственные клапаны сердца. Это позволяет получить более точные представления о состоянии системы гемостаза, определить наличие протромботической тенденции, оценить эффективность терапии, возможную угрозу развития осложнений и необходимость коррекции дозы. Однако, учитывая дороговизну этих методов, часто отсроченность получения результата и сложность методики, они не получили широкого распространения в клинической практике. Тем не менее имеет смысл при наличии возможности использовать эти методы в некоторых ситуациях, в особенности когда требуется назначение высоких доз ОАК (конечно, наряду с традиционным МНО).

**Эффекты ОАК на активность протромбина.** Образование тромбина в нормальных условиях возможно только в присутствии факторов Ха, Va, ионов кальция и фосфолипидных поверхностей. В течение этого процесса высвобождаются аминоконцевые неактивные участки молекулы протромбина — F1+2. Соответственно уровень F1+2 возрастает при увеличении концентрации протромбина и интенсивности формирования протромбиназного комплекса и, как следствие, образования тромбина. Снижение уровня F1+2 является следствием снижения интенсивности образования протромбиназного комплекса и тромбина, что в том числе может быть результатом проводимой антикоагулянтной терапии.

Именно этот вопрос изучается в первую очередь в связи с применением оральных антикоагулянтов.

После назначения ОАК наблюдается относительное постепенное снижение уровней F1+2 в течение нескольких дней. При этом у половины пациентов с острым тромбозом и высоким уровнем F1+2 снижение показателей достигалось не ранее чем через 5 дней от начала терапии, несмотря на то что терапевтическое значение МНО достигалось раньше.

Объяснение этому феномену — удлинение тромбопластинового времени в начале терапии раньше, чем уровни факторов IX, X и протромбина снизятся до значений, обеспечивающих противотромботический эффект и, соответственно, сопровождающихся снижением уровня F1+2 вследствие короткого периода полужизни фактора VII.

В некоторых случаях (особенно у пациентов с тромбофилией, которые имеют нарушения в системе протеина С, такие как дефицит протеина С, с резистентностью к APC (FV Leiden и др.), АФС и пр.) в течение первых 24 ч после начала варфаринотерапии наблюдается транзиторное повышение уровня F1+2, что связано с быстрым падением уровня протеина С. Это наблюдение легло в основу объяснения редкого феномена варфарин-индуцированной супрессии протеина С, что ведет к транзиторному состоянию гиперкоагуляции и повышению риска рецидивов тромбоза и не наблюдается для других ВКЗ факторов свертывания.

Конечно, если изначально у пациента имеются нарушения в системе протеина С, это увеличивает риск возникновения транзиторного гиперкоагуляционного состояния. Однако не менее важным фактором риска является и высокая нагрузочная доза варфарина в начале терапии. Поэтому в настоящее время рекомендуется начинать терапию варфарином с маленьких доз (2 мг/сут), повышая дозу через несколько недель. При этом обязательным является «прикрытие» начала варфаринотерапии гепарином в профилактической дозе 10 тыс. ЕД/сут подкожно. Мы успешно с этой целью применяем низкомолекулярный гепарин, поскольку помимо прямого анти-Ха-эффекта он обладает и ангиопротективным эффектом, а кроме того, практически не обладает побочными эффектами нефракционированного гепарина.

**Активность протромбина, МНО и уровень F1+2 в процессе стабильной антикоагуляции варфарином.** Поскольку вопросы использования молекулярных маркеров тромбофилии с целью контроля эффективности проводимой антикоагулянтной терапии варфарином стали активно изучаться относительно недавно, крупных многоцентровых исследований по этим вопросам пока не много. Тем не менее определенные тенденции в корреляциях между традиционным МНО и F1+2 уже наметились. Стабильная антикоагуляция с МНО = 2,5–3,5 сопровождается снижением активности протромбина в 5–10 раз у асимптоматичных пациентов с тромботическим анамнезом.

В то же время, согласно данным исследования 130 пациентов (Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial

Fibrillation) с неревматической фибрилляцией предсердий, у которых варфарин применяется в дозах, поддерживающих интервал МНО в пределах 1,7–2,5, уровень F1+2 плазмы снизился почти на 70% по сравнению с контрольной группой, не получающей антикоагулянтную терапию [Lancaster et al., 1991].

По достижении стабильного антикоагулянтного эффекта уровень F1+2 прогрессивно падает с увеличением интенсивности варфаринотерапии, измеряемой МНО.

**Эффект низких доз варфарина на активацию протромбина.** С целью снижения риска геморрагических осложнений в последнее время интенсивно исследуются вопросы о том, каким должен быть минимальный уровень антикоагуляции, который бы надежно предотвращал развитие тромбозов и в то же время вызывал бы минимальный риск кровотечений.

Однако здесь может подстергать и другая опасность. Минимальное удлинение протромбинового времени, а следовательно, и увеличение МНО могут не сопровождаться подавлением свертывающей активности. Проблема и в том, что до сих пор точно не ясно, какой же все-таки минимальный уровень МНО может угнетать коагуляцию на достаточном уровне, чтобы обеспечить противотромботическую защиту. Именно потому, видимо, в этих исследованиях и в клинической практике все-таки уместнее с целью контроля антикоагулянтного эффекта использовать более информативный метод — уровень F1+2, поскольку этот маркер отражает баланс между про- и антитромботической активностью *in vivo*.

**Эффекты варфарина на маркеры тромбиновой активности (ТАТ).** Несмотря на то что ТАТ, в отличие от F1+2, является хорошим маркером тромбофилии и активации тромбина (тромбинемии), на фоне стабильной антикоагуляции варфарином достоверного снижения уровня ТАТ, как и фибринопептида А, не наблюдается. Так, у пациентов с повышенным уровнем ТАТ, вследствие проксимального венозного тромбоза, уровни ТАТ остаются высокими еще в течение 8 дней после начала варфаринотерапии и возвращаются к нормальным значениям лишь на 35-й день. Уровни фибринопептида А и ТАТ прогрессивно уменьшаются с повышением интенсивности варфаринотерапии и МНО, однако, в отличие от F1+2, они существенно не меняются на фоне терапии низкими дозами.

**Эффект варфарина на D-димер.** Несмотря на то что D-димер высокочувствителен (но малоспецифичен) в диагностике тромбоза глубоких вен, для него характерно гораздо более медленное снижение

на фоне варфаринотерапии, чем для F1+2, ТАТ, фибринопептида А. Тем не менее корреляция между уровнем D-димера и интенсивностью варфаринотерапии существует. У пациентов же с ТГВ после начала терапии варфарином уровень D-димера в течение 35 дней значительно не уменьшался, значительное же снижение уровня отмечается лишь к третьему месяцу терапии.

**Эффект PIVKA на тромбопластиновое время и свертывающую активность плазмы.** Удлинение тромбопластинного времени (протромбинового) в условиях антикоагуляции ОАК является результатом 2 причин: снижения уровня протромбина и факторов VII и X, а также присутствия ингибирующих PIVKA. Эффект последних наблюдается только у человека. PIVKA не образуются у цыплят и кроликов, возможно, потому, что предшественники этих протеинов также не обнаружены у этих животных. Не наблюдается PIVKA-активности и в бычьей плазме. Именно эти факты использовались ранее в качестве аргумента против существования этой активности в организме человека.

Однако именно вследствие наличия PIVKA-эффектов исследования тромбопластинного времени — неоднозначный тест для суждения об истинном уровне снижения факторов свертывания. Тромбопластинное время может значительно колебаться в зависимости не только от типа тромбопластина и его чувствительности к уменьшению уровня факторов свертывания, но и от его чувствительности к PIVKA. При этом чем выше чувствительность к PIVKA, тем больше несоответствие между процентом уменьшения факторов свертывания и процентом «контрольной кривой» для того или иного тромбопластина. Как уже указывалось, кроличий тромбопластин не чувствителен к PIVKA-эффекту, в то время как человеческий и бычий — чувствительны.

Практическое значение этого феномена ограничено лабораторией, это означает, что пока нет достоверных данных, что PIVKA играют важную роль в патофизиологии антикоагуляции *in vivo*, за исключением того, что их появление в плазме — свидетельство дефицита витамина К.

Поскольку практическое значение циркуляции PIVKA все еще не до конца ясно, неизвестно и то, какой из тромбопластиков предпочтительнее — PIVKA-чувствительный или PIVKA-нечувствительный.

Теоретически даже существующие в настоящее время методы с использованием поправочных коэффициентов (МИЧ), которые позволяют преобразовывать

отношение удлинения тромбопластинового времени в МНО, достоверны только в грубом приближении. Математическая процедура определения МНО основана на выборе кривой линейной логарифмической зависимости с одним параметром в качестве контрольной. Однако поскольку время свертывания зависит по крайней мере от двух параметров — дефицита факторов свертывания и ингибирующего эффекта PIVKA, то такая зависимость может «работать» правильно только в тромбопластинах, которые являются нечувствительными к эффекту PIVKA (как, например, кроличьи), а потому оправдывают зависимость от одного параметра логарифмических контрольных кривых, прилагаемых к различным тромбопластинам. Но даже здесь, несмотря на PIVKA-нечувствительность, необходима осторожность с тем, чтобы не расширить процедуру теста заранее ограниченного диапазона, когда логарифмическая кривая превращается практически в линейную. Тем не менее это обстоятельство не должно умалить тот факт, что МНО на сегодняшний момент является единственным параметром, позволяющим более успешно, чем ранее, сравнивать результаты, полученные с разными тромбопластинами.

**PIVKA как маркеры дефицита витамина К.** Наиболее чувствительным методом определения PIVKA является определение с помощью моноклональных антител, которые специфически распознают декарбокситромбин (PIVKA II).

PIVKA II обычно не обнаруживается в плазме у здоровых людей, однако может появляться после серьезного ограничения витамина К в диете в течение нескольких недель. PIVKA II также обнаруживается при заболеваниях печени: при этом независимо от того, снижается или нет уровень факторов свертывания крови. Объяснением тому является по меньшей мере две причины:

- ♦ во-первых, холестаза может вызвать нарушение всасывания витамина К в кишечнике;
- ♦ во-вторых, в случаях острого гепатита и цирроза PIVKA II также циркулирует в крови, однако не «реагирует» на введение извне витамина К, поскольку у этих пациентов имеют место нарушения ферментативных систем и, следовательно, карбоксилирования в печени, не связанные с дефицитом витамина К.

Кроме того, PIVKA II часто обнаруживается у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, и в таких случаях выступает в качестве маркеров опухоли.

До сих пор нерешенным остается вопрос о роли дефицита витамина К в геморрагической болезни но-

ворожденных. Уровень ВКЗ факторов свертывания у новорожденных низок, однако эксперименты на животных достоверно подтвердили, что это может быть связано и с низким уровнем транскрипции мРНК (а следовательно, и синтеза белка).

У здоровых младенцев, как правило, либо не обнаруживается PIVKA, либо обнаруживается в очень небольших количествах. Это исключает возможность, что имеет место повышенная активность синтеза полипептидов, превышающая механизм карбоксилирования.

Тем не менее интенсивность механизмов карбоксилирования может быть близка к максимальной. Уровень витамина К в плазме новорожденных также невысокий; хотя это не обязательно указывает, что его содержание в других тканях такое же низкое. Кроме того, это не указывает и на то, что назначение витамина К было бы лишним, особенно в тех случаях (случаях высокого риска), когда мать во время беременности принимала ОАК, а также при сниженном поступлении витамина К с молоком матери или в результате мальабсорбции.

Таким образом, у новорожденных дефицит витамина К может иметь место довольно часто, при этом уровень факторов свертывания чаще значительно не снижается, однако может стать причиной клинических проявлений в ответ на малейшую провокацию (травматичные роды, использование потенцирующих дефицит витамина К средств, мальабсорбции и пр.).

Конечно, далеко не во всех случаях редкая геморрагическая болезнь новорожденных (1:4000 новорожденных) связана с дефицитом витамина К, и порой достаточно трудно отдифференцировать ряд других возможных причин, которых не так мало (местные причины, гемофилия, болезнь Виллебранда и пр.).

Подводя итог, следует отметить, что, с одной стороны, наличие PIVKA II часто связано с дефицитом витамина К, а с другой — появление PIVKA II — не всегда маркер дефицита витамина К (как в случаях рака печени, гепатита, цирроза и пр.).

### 18.3.3. Роль D-димера для контроля длительности антикоагулянтной терапии

Определение длительности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозами представляет важную клиническую проблему. С одной стороны, короткие курсы применения антикоагулянтов связаны с более высоким риском рецидива тромбозов, чем длительная антикоагуляция, с другой стороны, необходимо тщательно взвесить соотношения риска и пользы

антикоагулянтной терапии, так как она может стать причиной тяжелых, иногда даже фатальных геморрагических осложнений. Согласно современной тактике ведения пациентов с тромбозами, длительность антикоагулянтной терапии определяется в зависимости от того, имеется ли у него хроническое состояние гиперкоагуляции. Так, при тромбозах, связанных с временными факторами риска (травма, оперативное вмешательство), антикоагулянты назначают на 3 мес., при идиопатических тромбозах — на 6–12 мес., при генетических формах тромбофилии — от 6 мес. или, возможно, пожизненно. Однако, в идеале, клиницисту необходимо иметь в арсенале метод, позволяющий определить необходимость продолжения или возможность отмены антикоагулянтной терапии у каждого конкретного пациента. В последнее время в качестве такого маркера все большее внимание специалистов привлекает D-димер.

Показано, что у 15% пациентов с ТГВ, особенно у пациентов с идиопатическими тромбозами или с онкологическими заболеваниями, повышенный уровень D-димера выявляется несмотря на длительную антикоагулянтную терапию [Palareti et al., 2002]. При этом повышение D-димера может свидетельствовать о неадекватности терапии и о необходимости длительного применения антикоагулянтов в связи с высоким риском рецидива тромбозов. Повышенный уровень D-димера во время антикоагулянтной терапии может служить прогностически неблагоприятным маркером в отношении рецидивов тромбозов в отдаленном периоде. Субтерапевтические значения МНО у пациентов с идиопатическими тромбозами коррелируют с повышенным уровнем D-димера и более высоким риском рецидива [Palareti et al., 2005]. Таким образом, повышенный уровень D-димера при применении непрямых антикоагулянтов может свидетельствовать о недостаточной эффективности терапии. В то же время у пациентов, принимающих варфарин, уровень D-димера снижается пропорционально увеличению уровня коагуляции, поэтому при определении уровня D-димера на фоне приема варфарина возможны ложноотрицательные результаты. Наиболее объективно склонность к тромбозам можно оценить после отмены варфарина. Впервые значение D-димера как фактора риска рецидива ВТЭ после прекращения приема варфарина было определено G. Palareti и соавт. (2002). В исследовании было показано, что нормальный уровень D-димера через 3 мес. после отмены варфарина позволяет в 95,6% случаев исключить риск рецидива ВТЭ. При повышенном уровне D-димера риск ре-

цидива возрастал в 2,45 раза по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень D-димера. Наиболее точные данные были получены при определении уровня D-димера через 3 мес. после отмены варфарина.

В дальнейшем была показана роль отрицательных результатов теста на D-димер для исключения риска рецидива ВТЭ у пациентов с идиопатическими ВТЭ, особенно у пациентов с тромбофилией (относительный риск рецидива ВТЭ у пациентов с тромбофилией и повышенным уровнем D-димера составил 8,34), при проведении анализа через 1 мес. после отмены варфарина [Palareti et al., 2003].

В Италии было проведено рандомизированное исследование PROLONG, целью которого было определить риск рецидива ВТЭ у пациентов с повышенным уровнем D-димера через месяц после отмены варфарина и протективный эффект варфарина в этой группе, а также оценить безопасность отмены варфарина у пациентов с низким уровнем D-димера. Наблюдение велось в течение 18 мес. Из 608 пациентов, включенных в исследование, через месяц после отмены антикоагулянтов D-димер был повышен у 223 (26,7%). Эти пациенты были рандомизированы в 2 группы: с приемом варфарина (МНО = 2,0–3,0) и без. В результате тромбозы развились у 6,2% пациентов с нормальными значениями D-димера, у 15 пациентов с высоким уровнем D-димера, не принимавших варфарин, и у 2,9% пациентов с повышенным уровнем D-димера, получавших варфарин. При отказе от варфарина у пациентов с повышенным уровнем D-димера риск рецидива ВТЭ был более чем в 2 раза больше по сравнению с группой пациентов с нормальным уровнем D-димера и более чем в 4 раза больше по сравнению с пациентами с повышенным уровнем D-димера, которые продолжили прием варфарина [Palareti et al., 2006]. Исследователи сделали заключение, что риск рецидива значительно выше у пациентов с высокой концентрацией D-димера и что такие пациенты требуют длительной антикоагуляции. В то же время у пациентов с низким уровнем D-димера отмена варфарина безопасна.

Однако остается целый ряд нерешенных вопросов. Во-первых, какой именно уровень D-димера можно считать прогностически значимым для развития рецидива ВТЭ? Во-вторых, в исследовании PROLONG у 5 пациентов тромбозы развились практически сразу после отмены варфарина. Следовательно, оптимальным для прогнозирования риска рецидива ВТЭ является определение D-димера до отмены варфарина.



Кроме того, остается неясной тактика ведения пациентов с низким уровнем D-димера после отмены варфарина. Как часто нужно у них контролировать уровень D-димера? Ведь при наличии провоцирующих факторов (или без явных провоцирующих факторов) уровень D-димера может повышаться, при этом увеличивается и риск рецидива ВТЭ.

#### 18.4. Мониторинг при применении непрямых ингибиторов тромбина

При терапии средними дозами гирудина АЧТВ является чувствительным методом контроля антикоагулянтного эффекта. В более высоких дозах линейная дозозависимость АЧТВ может отсутствовать. Наиболее информативным методом контроля может выступать анти-FIIa-исследование с помощью хромогенных субстратов, которое демонстрирует линейную зависимость доза—антикоагулянтный эффект вне зависимости от терапевтических доз.

#### 18.5. Мониторинг тромболитической терапии

Несмотря на то что все глобальные тесты реагируют на тромболитики удлинением времени (АЧТВ, ПВ, ТВ), к сожалению, ни один из них не позволяет оценить ни эффективность тромболитической терапии, ни риск развития геморрагических осложнений. Хотя уровень плазминогена в плазме снижается, тем не менее судить по нему об эффективности тромболитической терапии невозможно. Снижение же, с другой стороны, уровня фибриногена может успешно использоваться с целью прогнозирования риска кровотечений: снижение уровня фибриногена меньше 1 г/л связано с повышенным риском внутримозговых, ретроперитонеальных и желудочно-кишечных кровотечений, когда продолжительная внутривенная инфузия продолжается 48–72 ч. Исследование основных гемостатических функций до начала тромболитической терапии может быть весьма успешным для своевременного выявления нераспознанных факторов, предрасполагающих к геморрагиям (например, заболевания печени, ДВС-синдром и т.д.). Измерение уровня продуктов деградации фибрина/фибриногена в условиях тромболитической терапии может успешно свидетельствовать о достижении литического состояния.

Поскольку успех тромболитической терапии не повышается с ее длительностью, как правило, она продолжается в течение фиксированного времени.

Терапевтический мониторинг для таких режимов не показан, за исключением рутинного мониторинга последующей геморрагии.

#### 18.6. Контроль антитромбоцитарной терапии

Аспирин вызывает удлинение времени кровотечения, однако этот эффект также вариабелен у некоторых пациентов. Однако этот метод является достаточно плохо стандартизированным и неудобным для воспроизводства. Этот тест также не может служить методом оценки антитромботического эффекта и прогнозирования риска геморрагических осложнений.

*Турбидиметрическая агрегация тромбоцитов* является потенциально более пригодным для оценки антитромботического эффекта аспиринотерапии. Аспирин ингибирует коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов, а также вторую волну агрегации в ответ на такие агонисты, как АДФ и адреналин. Максимальная ингибция коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов происходит только при очень высоких дозах аспирина, которые нежелательны для клинического применения (вследствие значительного повышения риска желудочно-кишечных кровотечений).

*Агрегация тромбоцитов на фоне аспиринотерапии* также может быть исследована с помощью импедансной агрегометрии (при этом используется цельная цитратная кровь). К сожалению, эта техника менее чувствительна к ингибции агрегационной активности на фоне аспиринотерапии, чем турбидиметрическая агрегометрия с использованием богатой тромбоцитами плазмы.

*Проточная цитометрия.* Позволяет определять экспрессию таких маркеров активации тромбоцитов, как GPIIb/IIIa, CD62P и CD63 (протеины  $\alpha$ -гранул тромбоцитов). Является дорогостоящим методом и применяется в крупных лабораториях в основном для научных целей и для определения врожденных и приобретенных дефектов тромбоцитов.

Существующий в настоящее время лабораторный мониторинг, таким образом, не может быть использован для установления оптимальной дозы аспирина с учетом эффективности и безопасности (в частности, прогнозирования риска желудочно-кишечных кровотечений). Выбор оптимальной терапии по-прежнему зависит от произвольного выбора дозы и клинической оценки эффективности.

## Литература

Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 204S–233S.

Basu D., Gallus A., Hirsh J. et al. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time // *N. Engl. J. Med.* — 1972. — V. 287. — P. 324–327.

Brill-Edwards P., Ginsberg J.S., Johnston M. et al. Establishing a therapeutic range for heparin therapy // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — V. 119. — P. 104–109.

Hirsh J., Anand S., Halperin J.L., Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: Heparin. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation*. — 2001. — V. 103. — P. 2994–3018.

Hirsh J., Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. — 2004. — V. 126 (suppl. 3). — P. 188S–203S.

Lancaster T.R., Singer D.E., Sheehan M.A. et al. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators // *Arch. Intern. Med.* — 1991. — V. 151 (10). — P. 1944–1949.

Palareti G., Cosmi B., Legnani C. et al. PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — V. 355 (17). — P. 1780–1789.

Palareti G., Legnani C., Cosmi B. et al. Poor anticoagulation quality in the first 3 months after unprovoked venous thromboembolism is a risk factor for long-term recurrence // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3 (5). — P. 955–961.

Palareti G., Legnani C., Cosmi B. et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia // *Circulation*. — 2003. — V. 108 (3). — P. 313–318.

Palareti G., Legnani C., Cosmi B. et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped // *J. Thromb. Haemost.* — 2002. — V. 87 (1). — P. 7–12.

Pilote L., Califf R.M., Sapp S. et al. Regional variation across the United States in the management of acute myocardial infarction. GUSTO-1 Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — V. 333 (9). — P. 565–572.

Raschke R.A., Gollihare B., Peirce J.C. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline // *Arch. Intern. Med.* — 1996. — V. 156. — P. 1645–1649.

Raschke R.A., Hirsh J., Guidry J. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — V. 138. — P. 720–723.

### 19.1. Введение

Показаниями к антикоагулянтной терапии у беременных являются профилактика и лечение тромбоемболических осложнений, профилактика тромбозов у беременных с искусственными клапанами сердца и заболеваниями клапанов сердца, профилактика осложнений беременности (ПОНРП, ВУЗРП, гестозов, синдрома потери плода) у пациенток с наследственными формами тромбофилии и АФС.

Данные относительно эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у беременных весьма ограничены, поэтому рекомендации по применению антикоагулянтов у беременных основаны на результатах исследований у небеременных и на анализе отдельных случаев применения антикоагулянтов у беременных. Доступными на сегодня препаратами являются НГ, НМГ, непрямые антикоагулянты, аспирин. Прямые ингибиторы тромбина, такие как гирудин, проходят через плацентарный барьер и, следовательно, при беременности не применяются.

Нефракционированный гепарин и НМГ являются препаратами выбора у беременных. Эти препараты, в отличие от варфарина, не проникают через плаценту и являются безопасными для плода. НГ и НМГ являются эффективными и безопасными для лечения и профилактики ВТЭ как у беременных, так и у небеременных [Blomback et al., 1998; Gould et al., 1999]. Частота тяжелых геморрагических осложнений при применении НГ при беременности составляет 2% и соответствует таковой у небеременных пациенток и при применении варфарина для лечения ВТЭ [Bates et al., 2004].

Во время беременности изменение АЧТВ под влиянием гепарина может быть менее выражено

в связи с увеличением уровня FVIII и фибриногена. В одном из исследований при подкожном применении гепарина антикоагулянтный эффект сохранялся после инъекции в течение 28 ч, при этом при родах наблюдалось удлинение АЧТВ, что представляет риск геморрагических осложнений во время родоразрешения и в раннем послеродовом периоде [Anderson et al., 1991]. При применении НМГ риск геморрагических осложнений ниже, чем при использовании обычного нефракционированного гепарина [Lepersq et al., 2001].

Во время беременности изменяется фармакокинетика гепарина: увеличивается его объем распределения и усиливается клиренс. Оптимальные дозы гепарина у небеременных могут оказаться недостаточными для профилактики и лечения тромбоемболических осложнений при беременности. До сих пор неизвестно, связан ли более высокий уровень анти-Ха-активности (0,5–1,2 МЕ/мл) с риском геморрагических осложнений, и повышается ли риск тромбоемболических осложнений при применении обычных доз НГ во время беременности по сравнению с более высокими дозами [Raschke et al., 2003]. Таким образом, применение НГ у беременных связано с большими трудностями при подборе оптимальной дозы.

На сегодняшний день НМГ является препаратом выбора у беременных с тромбофилией и позволяет предупредить развитие не только тромбоемболических осложнений, но и основных акушерских, к которым относится невынашивание беременности, гестозы, ПОНРП, ВУЗРП, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность. Преимущества НМГ перед НГ неоспоримы: хорошие фармакокинетические свойства, простота применения, отсутствие необходи-

мости лабораторного контроля в большинстве случаев, меньший риск геморрагических осложнений, остеопороза, гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Нефракционированный гепарин и НМГ не проникают в грудное молоко и, следовательно, могут применяться женщинами при кормлении грудью. Кормление грудью является также безопасным для ребенка и при применении матерью варфарина. Поэтому женщины, которым показано длительное применение не-прямых антикоагулянтов, не должны отказываться от кормления грудным молоком.

По данным крупных исследований с высоким уровнем доказательности, в которые было включено более 9000 пациенток (метаанализ Imperiale и соавт. (1991) и рандомизированное исследование CLASP (1994)), применение низких доз аспирина (60–150 мг) во II и в III триместрах беременности является безопасным для женщины и для плода. Однако безопасность больших доз аспирина или его применения в I триместре беременности требует дальнейших исследований. Тем не менее общепринятой тактикой во многих странах мира для лечения АФС, профилактики тромботических осложнений и репродуктивных потерь, пролонгирования беременности является применение аспирина (75–81 мг/сут), начиная с фертильного цикла, в составе комплексной терапии.

Прежде чем приступить к обсуждению профилактики и лечения тромбоземболических осложнений, остановимся на различных режимах терапии НГ и НМГ.

При профилактическом применении целевой уровень анти-Ха-активности составляет 0,1–0,5 МЕ/мл; при применении более высоких доз в лечебных целях — 0,6–1,0 МЕ/мл (при применении один раз в день) или 1,0–2,0 МЕ/мл (при применении 2 раза в день). Анти-Ха-активность определяется через 4 ч после инъекции НМГ.

Минимальная доза гепарина — 5000 ЕД подкожно 2 раза в день, средняя доза — 5000 ЕД 3 раза в день. При этом целевой уровень АЧТВ должен составлять 1,5–2,5 и соответствовать уровню анти-Ха-активности 0,35–0,7 ЕД/мл.

Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбоземболических осложнений, указаны в табл. 19.1.

## 19.2. Терапия тромбоземболических осложнений

### 19.2.1. Терапия венозного тромбоземболизма в острой фазе заболевания

Целью лечения тромбоземболических осложнений является предупреждение прогрессирования тромбоза и развития фатальной тромбоземболии, а также развития рецидивов в раннем периоде и в отдаленной перспективе. Необходимость антикоагулянтной терапии тромбозов у пациентов с тромбозами была доказана более 40 лет назад. В единственном кон-

Таблица 19.1

Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбоземболических осложнений

Препарат НМГ	Профилактика ВТЭ		Лечение ВТЭ
	Средний риск	Высокий риск	
Эноксапарин	40 мг 1 раз в день	40 мг 2 раза в день	1 мг/кг 2 раза в день или 1,5 мг/кг 1 раз в день
Далтепарин	5000 ЕД 1 раз в день	5000 ЕД 2 раза в день	200 ЕД/кг 1 раз в день или 100 ЕД/кг 2 раза в день (максимум 180 мг/сут)
Надропарин кальция	0,3 мл 1 раз в день	40–60 МЕ/кг/сут	171 МЕ/кг в сутки — специальная форма надропарина кальция (Фраксипарин Форте) 86 МЕ/кг 2 раза в сутки При весе менее 50 кг — 3800 МЕ; 50–70 кг — 5700 МЕ, более 70 кг — 7600 МЕ 2 раза в день (максимум 17 100 МЕ/сут)
Тинзапарин	3500 ЕД/сут	50–75 ЕД/кг/сут	175 ЕД/кг 1 раз в день (максимум 18 тыс. ЕД/сут)
Бемипарин натрия	2500 анти-Ха МЕ 1 раз в сут	3500 анти-Ха МЕ 1 раз в сут	115 анти-Ха МЕ/кг/сут (5000 анти-Ха МЕ для массы тела менее 50 кг 7500 анти-Ха МЕ для массы тела от 50 до 70 кг 10000 анти-Ха МЕ для массы тела более 70 кг)
Ревипарин	1750 ЕД/сут	4200 ЕД 2 раза в день	При весе 45–69 кг — 4200 ЕД; более 60 кг — 6300 ЕД 2 раза в день

тролируемом исследовании, где у пациентов с тромбозомболией сравнивали эффективность гепарина и плацебо, летальность у пациентов, не принимающих антикоагулянтную терапию, значительно превысила таковую в группе плацебо [Barritt et al., 1960]. У 10 из 19 пациентов, которые не получали гепарин, тромбозы развились повторно, 5 пациентов из этой группы умерли, в то время как у пациентов, получающих гепарин, летальных исходов не наблюдалось.

Учитывая то, что ТГВ и ТЭЛА являются проявлением одного и того же процесса, подходы к их лечению должны быть сходными. В большинстве случаев при применении адекватной терапии удается предотвратить дальнейшее прогрессирование тромбоза, рецидив тромбоза и сохранить жизнь пациенту. Однако при ТЭЛА летальность в результате рецидива в течение года выше (1,5%) по сравнению с пациентами с ТГВ (0,4%) [Douketis et al., 1998].

Антикоагулянтную терапию необходимо начинать при подозрении на тромбозомболию на основании данных клинической симптоматики, не дожидаясь подтверждения диагноза при помощи инструментальных исследований. Продолжать терапию стоит лишь при подтверждении диагноза.

Согласно последним рекомендациям по антиромботической терапии, возможно три подхода к терапии ВТЭ:

- 1) НМГ подкожно;
- 2) НГ внутривенно;
- 3) НГ подкожно.

По данным рандомизированных исследований, при условии дальнейшего применения варфарина начальное лечение с применением гепарина внутривенно в течение 5–7 дней у пациентов с проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей является таким же эффективным, как и более длительная гепаринотерапия [Hull et al., 1990]. Одновременно с гепарином рекомендуется начинать прием варфарина. Необходимость гепаринотерапии и невозможность назначения только непрямых антикоагулянтов в остром периоде тромбозомболий была показана в исследовании D. Brandjes и соавт. (1992): при терапии только непрямыми антикоагулянтами частота рецидивов тромбозомболий в 3 раза превысила таковую в группе пациентов, принимающих гепарин и ОАК одновременно. Гепарин следует отменять, когда уровень МНО достигнет терапевтических значений и будет сохраняться на уровне более 2,0 в течение как минимум 48 ч. При выборе начальной дозы необходим индивидуальный подход к пациенту, учитывая факторы ри-

ска как геморрагических, так и тромбозомболических осложнений. В одном из исследований при сравнении начальной дозы варфарина в 5 и 10 мг было показано, что прием более высоких доз варфарина (10 мг/сут) в начале лечения связан с возникновением избыточной гипокоагуляции и повышением риска кровотечения, а также с возникновением транзиторной гиперкоагуляции в связи с резким падением содержания протейна С [Crowther et al., 1999]. По другим данным, преимуществ при назначении варфарина в начальной дозе 5 мг по сравнению с 10 мг выявлено не было [Kovacs et al., 2003]. Вероятно, начинать терапию варфарином с дозы 5 мг/сут целесообразно у пожилых пациентов и при наличии дополнительных факторов риска геморрагических осложнений.

**Применение нефракционированного гепарина в острой фазе ВТЭ.** До недавнего времени применение нефракционированного гепарина внутривенно считалось наилучшим методом для терапии тромбозомболий в остром периоде. В связи с часто непредсказуемым антикоагулянтным эффектом и небольшой терапевтической шириной гепарина, при его применении лабораторный контроль является необходимым. Наиболее широко используемым в практике методом контроля гепаринотерапии является определение АЧТВ. Однако у данного метода существуют свои недостатки: снижение чувствительности АЧТВ к гепарину под влиянием белков острой фазы воспаления при наличии у пациента повышенного уровня фактора VIII; кроме того, чувствительность метода зависит от используемых реагентов. При невозможности прямого определения концентрации гепарина в плазме рекомендуется стандартизация терапевтических значений АЧТВ по отношению к концентрации гепарина в плазме 0,3–0,7 ЕД/мл анти-Ха-активности. При невозможности достигнуть терапевтических значений АЧТВ при применении высоких доз гепарина мониторинг терапии следует проводить по анти-Ха-активности.

Применение гепарина в виде дробных внутривенных инъекций не рекомендуется. Такой метод введения приводит к резкому колебанию концентрации гепарина в плазме и ассоциируется с высоким риском кровотечений [Buller et al., 2004].

Адекватной альтернативой постоянной внутривенной инфузии является подкожное введение гепарина 2 раза в день. По данным метаанализа 8 исследований, при адекватном контроле дозы подкожное введение гепарина у пациентов в острой фазе тромбозомболических осложнений является более эффективным и таким же безопасным, как применение по-

стоянной внутривенной инфузии гепарина [Hommes et al., 1992]. Изначально вводят 5000 ЕД внутривенно болюсно, а затем по 17,5 тыс. ЕД гепарина подкожно 2 раза в день в течение первых суток. Мониторинг АЧТВ производится ежедневно через 6 ч после введения утренней дозы гепарина. АЧТВ должно превышать норму в 1,5–2,5 раза. У пациентов в острой фазе тромбозов при применении внутривенных инфузий гепарина риск тяжелых геморрагических осложнений приблизительно составляет 2% [Hirsh et al., 2004].

**Применение НМГ в острой фазе ВТЭ.** Высокая биодоступность, более предсказуемый антикоагулянтный эффект, отсутствие необходимости в лабораторном контроле, простота в применении делают НМГ очень привлекательным для лечения ВТЭ. В целом ряде исследований показана безопасность и эффективность подкожного применения НМГ без лабораторного контроля по сравнению с внутривенным гепарином с контролем дозы. В последнем метаанализе 13 исследований не было выявлено достоверных различий в возникновении рецидивов ТГВ, ТЭЛА и развитии геморрагических осложнений при применении НМГ и гепарина внутривенно. Общая выживаемость была достоверно выше в группе НМГ, особенно у пациентов с опухолевыми заболеваниями [Dolovich et al., 2000]. У пациентов с немассивной ТЭЛА стоит отдавать предпочтение НМГ. Лишь у пациентов с почечной недостаточностью препаратом выбора является внутривенный НГ. Лабораторный контроль терапии НМГ обычно не требуется, за исключением пациентов с ожирением, с почечной недостаточностью, с АФС и беременных пациенток.

Применение НМГ позволяет сократить пребывание в стационаре и продолжить лечение на амбулаторном этапе, при этом лечение оказывается таким же эффективным и безопасным, как применение НГ внутривенно в условиях стационара [Buller et al., 2004]. При сравнении НМГ однократно и два раза в день не было найдено различий в эффективности и безопасности [Charbonnier et al., 1998]. При анализе в подгруппах было показано, что у онкологических больных предпочтительнее применять НМГ 2 раза в день.

**Тромболитическая терапия и хирургические методы лечения при ТГВ и ТЭЛА.** Применение тромболитических препаратов при ВТЭ, позволяющих быстро восстановить проходимость тромбированного сосуда, теоретически является обоснованным и обсуждается с 70-х годов XX в. Предполагалось, что применение тромболитиков предотвращает повреждение клапанов вен и, следовательно, развитие

посттромбофлебического синдрома, в патогенезе которого играют роль окклюзия сосуда и повреждение сосудистой стенки. Однако на практике данная гипотеза пока не подтвердилась [Buller et al., 2004]. В то же время применение системного тромболитика сопровождается значительным повышением риска геморрагических осложнений. Так, при применении альтеплазы риск кровотечений возрастает в 3 раза по сравнению с пациентами, которые получали гепарин [Goldhaber et al., 1990], а в одном из исследований риск внутримозговых кровоизлияний при применении тромболитической терапии достиг 2% [Dalen et al., 1997]. Кроме того, при назначении адекватной антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ риск летальных исходов от ТЭЛА составляет менее 1% и без применения тромболитика [Buller et al., 2004].

Привлекательным методом лечения у пациентов с илиофemorальным тромбозом может быть локальный тромболитик. При этом катетер с тромболитиком проводится через заднюю тиббиальную вену под контролем УЗИ. Однако в литературе встречаются описания лишь отдельных случаев локального тромболитика у пациентов с ТГВ и отсутствуют хорошо спланированные исследования с высоким уровнем доказательности. Кроме того, имеются данные о развитии как местных, так и тяжелых системных кровотечений при локальном тромболитике [Ouriel et al., 2000].

Таким образом, возможным показанием к проведению как системного, так и локального тромболитика является риск гангрены у пациентов со свежим массивным илиофemorальным тромбозом и прогрессирующей окклюзией, несмотря на терапию гепарином [Buller et al., 2004].

То же самое относится к оперативной тромбэктомии, фрагментации и экстракции тромба при помощи катетера: единственным показанием к ее применению может служить угроза гангрены нижних конечностей у пациентов с массивным илиофemorальным тромбозом. Изначально данный метод был предложен для лечения пациентов моложе 40 лет с проксимальными послеоперационными, посттравматическими или послеродовыми ТГВ. Однако после тромбэктомии с высокой частотой наблюдался рецидив тромбообразования и окклюзии сосуда, что требовало повторных вмешательств и длительного приема антикоагулянтов.

У пациентов с ТЭЛА применение тромболитической терапии рекомендуется только при массивной ТЭЛА с нарушением гемодинамики. В отношении тромболитической терапии остается много до конца не решенных вопросов: каковы долгосрочные

эффекты тромболитической терапии, обладает ли она преимуществом по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией у пациентов со стабильной гемодинамикой при дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ?

Общий риск геморрагических осложнений при применении тромболитиков составляет, по обобщенным данным, 6–20%, а риск внутримозговых кровоизлияний — 0,6–3% [Harris, Meek, 2005]. Факторами риска тяжелых кровотечений являются: пожилой возраст (риск 0,4% у лиц моложе 65 лет и 2,1% у пациентов старше 75 лет), высокая доза тромболитиков, гипертоническая болезнь, женский пол, низкая масса тела (повышение риска в 4 раза при весе менее 70 кг), катетеризация легочной артерии.

Таким образом, при планировании тромболитической терапии необходимо для каждого пациента в отдельности определить преимущества терапии и риск кровотечений. Особо следует отметить, что по жизненным показаниям тромболитическая терапия показана даже тем пациентам, которые имеют противопоказания к тромболитической терапии в целом, включая недавнее оперативное вмешательство, в том числе нейрохирургическое, беременность, послеродовый период, в комплексе реанимационных мероприятий, когда необходимо быстро восстановить функцию сердца и легких.

Понятно, что пациенты с высоким риском летального исхода нуждаются в как можно более быстром восстановлении гемодинамики. Согласно анализу регистра пациентов с ТЭЛА в более 200 центрах Германии, были выделены прогностические факторы летального исхода у пациентов [Kasper et al., 1997]:

- ♦ I группа пациентов: гемодинамика не нарушена — летальность 8,1%;
- ♦ II группа пациентов: системная гипотензия (систолическое АД менее 90 или падение АД на 40 мм рт. ст. и более) — летальность 15%;
- ♦ III группа пациентов: кардиогенный шок — летальность 25%;
- ♦ IV группа пациентов: реанимационные мероприятия вследствие остановки сердца — летальность 65%.

В метаанализе S. Wan и соавт. (2004) было показано, что тромболитическая терапия у пациентов с ТЭЛА при нестабильной гемодинамике позволяет статистически значимо уменьшить частоту летальных исходов по сравнению с гепарином (с 19 до 9,4%).

Тромболитическая терапия у пациентов с остановкой сердца позволяет значительно увеличить выживаемость. По данным D. Newmann и соавт. (2000), тром-

болитическая терапия при остановке сердца позволяет спасти жизнь таким пациентам в 75% случаев. Применение тромболитической терапии предлагается при остановке сердца по неизвестным причинам, так как в большинстве случаев это состояние является следствием внезапного тромбоза (ТЭЛА, ишемия миокарда).

В 1993 г. S. Goldhaber впервые показал, что одним из неблагоприятных прогностических признаков при ТЭЛА является правожелудочковая недостаточность. Позже эти данные были подтверждены W. Kasper (1997): при наличии правожелудочковой недостаточности по данным ЭхоКГ риск смерти в течение 1 года после ТЭЛА составил 13%, а при ее отсутствии — 1,3%. Несмотря на то что тромболитическая терапия позволяет быстрее добиться лизиса сгустка и нормализации функции правого желудочка по сравнению с гепарином, по данным последних исследований, тромболитическая терапия не улучшает выживаемость у пациентов с ТЭЛА и дисфункцией правого желудочка при увеличении риска геморрагических осложнений [Konstantinides et al., 2002]. Таким образом, при дисфункции правого желудочка тромболитическая терапия возможна лишь у отдельных пациентов при условии обязательного учета риска геморрагических осложнений.

В настоящее время обсуждается роль тромболитической терапии в предотвращении хронической легочной гипертензии. Изначально предполагалось, что хроническая легочная гипертензия является достаточно редким осложнением ТЭЛА, однако последние исследования эту мысль опровергли. При длительном наблюдении 223 пациентов с ТЭЛА было показано, что через 6 мес. хроническая легочная гипертензия выявляется у 1% пациентов, через год — у 3%, а через 2 года — у 3,8% [Pengo et al., 2004]. При применении тромболитической терапии по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией при ТЭЛА быстрее восстанавливается гемодинамика и нормализуется рентгенологическая картина, наблюдаются более благоприятные показатели капиллярной диффузии и перфузии через год после ТЭЛА. Однако на настоящий момент точные данные о преимуществах тромболитической терапии по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией отсутствуют. Однако если эти преимущества будут доказаны, это может послужить стимулом к более широкому назначению тромболитиков у пациентов с ТЭЛА. Установлены следующие факторы риска развития хронической легочной гипертензии: массивная ТЭЛА, идиопатический тромбоз, женский пол, молодой возраст [Pengo et al.,



2004]. В то же время точно предсказать вероятность формирования хронической легочной гипертензии у каждого конкретного пациента с ТЭЛА не представляется возможным, а следовательно, нельзя определить, нуждается ли он в более агрессивной терапии.

При сравнении различных режимов введения стрептокиназы и урокиназы (длительностью от 2 до 24 ч), альтеплазы (100 мг в течение 2 ч или 0,6 мг/кг в течение 15 мин) и ретеплазы (10 ЕД болюсно двукратно с 20-минутным перерывом) не было выявлено различий в безопасности и эффективности тромболитических препаратов или режима введения [Harris, Meek, 2005]. Однако теоретически стрептокиназа может усугубить состояние гипотензии при ТЭЛА, поэтому предпочтение следует отдавать другим тромболитикам. Кроме того, согласно последним рекомендациям по антитромботической и тромболитической терапии, предпочтительно вводить тромболитики системно, а не локально через катетер, так как при этом возрастает риск кровотечений в месте введения катетера [Hirsh, 2005].

По окончании тромболитической терапии абсолютно необходима антикоагулянтная терапия гепарином или НМГ с целью предотвращения ретромбоза.

Фрагментация и извлечение тромбоэмбола механическими методами (катетер Фогарти, фрагментация тромба катетера механическим способом или струей жидкости) являются методами, альтернативными открытой эмболэктомии, и показаны пациентам с массивной ТЭЛА при нестабильной гемодинамике, наличии противопоказаний к тромболитической терапии или при критическом состоянии пациента, когда нет времени для проведения тромболизиса. Однако вероятность успеха подобных операций значительно снижается через 48–72 ч после развития симптомов ТЭЛА, вследствие уплотнения сгустка и его прочной адгезии к стенкам сосуда.

При открытой эмболэктомии при применении искусственного кровообращения летальность достигает 10–75% [Buller et al., 2004]. Открытая эмболэктомия применяется только у пациентов с массивной ТЭЛА, нестабильной гемодинамикой, которые сохраняются несмотря на гепаринотерапию и реанимационные мероприятия, при наличии противопоказаний тромболитической терапии и отсутствии достаточного времени для проведения тромболизиса вследствие тяжелого состояния пациента.

**Применение кава-фильтров.** Впервые вмешательство на нижней полой вене — ее перевязка — для профилактики ТЭЛА было предпринято в 1893 г. Первый кава-фильтр был создан Mobbin-Udin в 1967 г.

На сегодня показания к применению кава-фильтров весьма ограничены: это наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии, осложнения при терапии антикоагулянтами (гепарин-индуцированная тромбоцитопения), хроническая рецидивирующая ТЭЛА с формированием легочной гипертензии, прогрессирование тромбоза глубоких вен и развитие ТЭЛА несмотря на адекватную антикоагуляцию, после оперативной эмболэктомии или тромбэндартерэктомии у пациентов с ТЭЛА. Такие значительные ограничения в применении кава-фильтров связаны с сомнительной эффективностью и безопасностью метода. Так, в исследовании H. Decousus и соавт. (1998), включавшем 400 пациентов с проксимальными тромбозами, которые были рандомизированы для приема варфарина в течение 3 мес. или для установки кава-фильтра и приема варфарина в течение 3 мес., частота ТЭЛА в течение первых 12 дней была достоверно ниже в группе пациентов с кава-фильтрами (1,1 и 4,8%). Однако через 2 года не было выявлено различий между группами при сравнении частоты симптомных ТЭЛА и летальных исходов, тогда как у пациентов с кава-фильтрами в 2 раза повышался риск развития рецидива ТГВ (частота рецидивов ТГВ составила 11,6 и 20,8% соответственно).

*Противопоказаниями к антикоагулянтной терапии могут быть следующие состояния:*

- ◆ геморрагические диатезы;
- ◆ известная гиперчувствительность к гепарину;
- ◆ инсульт в анамнезе;
- ◆ инфекционный эндокардит;
- ◆ кровотечения, геморрагический шок;
- ◆ неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- ◆ операции на ЦНС, органах грудной, брюшной полости;
- ◆ опухоли нервной системы, метастазы меланомы, хориокарциномы в головной мозг;
- ◆ ретиноангиопатия;
- ◆ тромбоцитопения (менее 100 тыс. мкл);
- ◆ черепно-мозговая травма, травмы таза, нижних конечностей, спинальная травма;
- ◆ язвенная болезнь или опухоль желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития кровотечения.

В большинстве случаев кава-фильтры устанавливаются в нижнюю полую вену ниже почечных вен. Доступ к нижней полой вене осуществляется чрескожно обычно через правую бедренную или правую внутреннюю яренную вену. Однако возможна

установка кава-фильтра и в других сосудах венозного русла: подвздошных венах, подключичных венах, верхней полой вене. При определенных ситуациях кава-фильтры помещают в супраренальном сегменте нижней полой вены:

- ◆ тромбоз почечных вен;
- ◆ тромбоз нижней полой вены с распространением выше уровня почечных вен;
- ◆ рецидив ТЭЛА несмотря на установку кава-фильтра в инфраренальном сегменте при исключении других источников тромбоемболии (правое предсердие, вены верхних конечностей, верхняя полая вена);
- ◆ ТЭЛА после тромбоза яичниковых вен;
- ◆ тромбозы при беременности (а также у женщин детородного возраста).

Перед установкой кава-фильтра необходима венография для определения анатомии нижней полой вены (определения ее диаметра, исключения экстравазальной компрессии, удвоения и других анатомических аномалий) и почечных вен.

К противопоказаниям к установке кава-фильтра относятся септицемия, неконтролируемая коагулопатия (тромбоцитопения менее 50 тыс., МНО > 1,7), I триместр беременности (в связи с возможной большой лучевой нагрузкой на плод).

Возможные осложнения при применении кава-фильтров включают [Grassi et al., 2003]:

- ◆ пенетрацию, дислокацию, фрагментацию;
- ◆ тромбирование кава-фильтра, развитие стаза и ТГВ нижних конечностей (4–6%, т.е. в 2 раза чаще, чем рецидив ТГВ при отсутствии кава-фильтра);
- ◆ рецидив ВТЭ (2–7%);
- ◆ повреждение нижней полой вены и соседних органов (мочеточников, двенадцатиперстной кишки), кровотечения;
- ◆ местные осложнения (гематома, артериовенозные фистулы, тромбирование вены (2–33%), инфекция, пневмоторакс);
- ◆ инфекционные осложнения;
- ◆ смертельный исход (0,16%);
- ◆ реакцию на контраст (в 5% случаев, при этом риск летального исхода составляет 0,06%);
- ◆ воздушную эмболию.

После установки кава-фильтра необходимо по возможности как можно быстрее возобновить прием антикоагулянтов, так как только кава-фильтры неэффективны в терапии ТГВ. В метаанализе Н. Decousus и соавт. (1998) установка кава-фильтров у пациентов

с первым эпизодом ВТЭ, одновременно принимающих антикоагулянты, не увеличивает выживаемость пациентов в отдаленном периоде (через 2 года) и сопровождается увеличением риска ТГВ в 2 раза.

Разработаны как постоянные кава-фильтры, так и временные, которые извлекаются через 10–14 дней после установки. Применение временных кава-фильтров является весьма заманчивым подходом к профилактике тромбоемболических осложнений у пациентов из группы высокого риска, например при тяжелой травме или оперативном вмешательстве, в ортопедической практике, при наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии. Кроме того, установка временных кава-фильтров, возможно, может избежать развития потенциально летальной ТЭЛА у беременных с флотирующими тромбами или с рецидивирующей ТЭЛА. Однако в литературе описаны лишь отдельные случаи успешного применения кава-фильтров при тромбоемболических осложнениях при беременности. Продолжается изучение возможности использования кава-фильтра у пациентов с высоким риском тромбоемболических осложнений, например у тяжелых онкологических и терапевтических больных, в частности у больных с декомпенсацией сердечно-сосудистых заболеваний, для которых ТЭЛА является потенциально летальной.

**Вопрос о необходимости иммобилизации при лечении тромбоемболических осложнений.** Традиционно пациентам с ТГВ назначалась антикоагулянтная терапия и рекомендовался постельный режим в течение нескольких дней с целью профилактики фрагментации тромба и развития ТЭЛА. Понятно, что пациенты, получающие в течение недели постоянную инфузию гепарина, находятся на постельном режиме. Однако точка зрения по данному вопросу менялась в связи с внедрением в широкую практику НМГ и появлением тенденции к лечению пациентов с ТГВ в амбулаторных условиях. По данным рандомизированного исследования М. Aschwanden и соавт. (2001), у пациентов с ТГВ, получающих антикоагулянтную терапию, при соблюдении постельного режима частота ТЭЛА по данным скинтиграфии легких не уменьшалась. Кроме того, исчезновение отека и болей наблюдалось быстрее у пациентов, находящихся на амбулаторном лечении при ношении эластических чулок, чем у пациентов, соблюдающих постельный режим [Partsch et al., 2000].

**Тактика ведения пациентов при ВТЭ**

- ◆ Определение АЧТВ, ПИ, общий анализ крови (количество тромбоцитов) до начала терапии.

- ◆ Болюсное введение НГ 5000 ЕД (80 ЕД/кг).
- ◆ Постоянная внутривенная инфузия НГ — 18 ЕД/кг/ч (30 тыс. ЕД/сут при весе пациента 70 кг) в течение 5–7 дней.
- ◆ Контроль АЧТВ в течение первых суток каждые 6 ч и далее — каждый день для достижения и поддержания АЧТВ в 1,5–2,5 раза больше нормы.

*Или*

- ◆ НГ подкожно 17,5 тыс. ЕД каждые 12 ч (250 ЕД/кг каждые 12 ч).
- ◆ Ежедневно — контроль уровня тромбоцитов для исключения ГИТ.
- ◆ Начать прием варфарина в тот же день, что и прием гепарина.
- ◆ Отменить гепарин при достижении МНО не менее 2 в течение 48 ч, но не раньше чем через 5 дней после начала лечения.
- ◆ Варфарин принимать не менее 3 мес. (целевое МНО — 2–3).

**Тромбофлебит поверхностных вен** может развиваться как в местах внутривенных инъекций, так и спонтанно; проявляется локальной болезненностью, отеком, гиперемией, в большинстве случаев пораженную вену удается пропальпировать под кожей в виде плотного тяжа. Нередко тромбофлебит поверхностных вен развивается у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей. При тромбофлебите поверхностных вен в местах инъекций рекомендуется применение диклофенака (геля или в пероральной форме 75 мг/сут) [Veccherucci et al., 2000]. При спонтанном тромбофлебите поверхностных вен рекомендуется применение гепарина подкожно (12,5 тыс. ЕД 2 раза в день в течение недели, а затем 10 тыс. ЕД 2 раза в день в течение еще 3 нед.) или НМГ в течение 4 нед. Необходимо учитывать, что поверхностный тромбофлебит может быть одним из проявлений аномалий системы гемостаза, в частности АФС.

**Тромбоз глубоких вен верхних конечностей** является достаточно редкой патологией, которая описана у пациентов при избыточной компрессии, сильной физической нагрузке, как осложнение при наличии центрального венозного катетера, у пациентов с онкологическими заболеваниями, а также как одно из осложнений при синдроме гиперстимуляции яичников. Тромбоз может локализоваться в глубокой вене плеча, подмышечной, подключичной вене и осложняться развитием ТЭЛА. В целом тактика лечения сходна с таковой при ТГВ. В остром периоде в течение недели рекомендуется применение гепарина внутривен-

но или НМГ для предотвращения прогрессирования тромбоза и развития ТЭЛА, в качестве вторичной профилактики рекомендуется применение непрямым антикоагулянтов (целевое МНО — 2,0–3,0) в течение как минимум 3–6 мес., хотя рандомизированные исследования по изучению длительности антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен верхних конечностей до сих пор не проводились.

Учитывая опыт лечения ТГВ и ТЭЛА, у пациентов с тромбозом глубоких вен верхних конечностей рекомендуется проведение исследований на генетические формы тромбофилии и АФС, кроме того, у данной группы пациентов следует исключать онкологические заболевания. Длительность применения антикоагулянтов должна в первую очередь определяться наличием у пациента состояний, обуславливающих хроническое состояние гиперкоагуляции. Имеются данные об эффективности тромболитической терапии у пациентов с тромбозами глубоких вен верхних конечностей. Хотя на сегодняшний день отсутствуют исследования, сравнивающие эффективность тромболитической и антикоагулянтной терапии при лечении данного состояния, риск геморрагических осложнений, частоту развития посттромбофлебитического синдрома и рецидивов, однако отдельные исследования свидетельствуют об очень хороших результатах тромболитической терапии у таких пациентов [Petraakis et al., 2000]. Следовательно, в острой стадии заболеваний у пациентов с низким риском кровотечений может быть показана тромболитическая терапия. При неэффективности антикоагулянтной терапии или тромбозиса возможно проведение эмболизмомии или экстракции тромба при помощи катетера. При наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии возможна установка кава-фильтра.

### 19.2.2. Терапия тромбоэмболических осложнений во время беременности

Во многом тактика терапии тромбоэмболических осложнений была разработана на основе данных исследований по лечению тромбозов в общей популяции. Показано, что неадекватная антитромботическая терапия в первые дни после развития тромбоэмболии является чрезвычайно неблагоприятным фактором в отношении рецидива. По данным хорошо спланированных исследований с высоким уровнем доказательности, у небеременных пациентов с ТГВ и ТЭЛА применение НМГ является таким же эффективным и безопасным, как и применение НГ внутривенно [Dolovich et al., 2000]. Кроме того, длительное при-

менение НГ (подкожно) и НМГ является таким же эффективным и безопасным для профилактики рецидивов тромбоемболических осложнений у небеременных пациентов, как и прием варфарина [van der Heijden et al., 2000].

Разработан следующий общий подход к терапии тромбоемболических осложнений. При подозрении на тромбоемболические осложнения назначается НГ внутривенно или НМГ/НГ подкожно в течение минимум 5 дней и одновременно назначаются не-прямые антикоагулянты, принимать которые необходимо не менее 3–6 мес. У пациентов с тромбозами илиофemorального сегмента и ТЭЛА применение прямых антикоагулянтов необходимо продлить до 10 дней. Терапию НГ проводят под контролем АЧТВ; необходимо добиваться удлинения АЧТВ не менее чем в 1,5 раза.

На сегодня определено два подхода к терапии тромбоемболических осложнений во время беременности: 1) НГ внутривенно с переходом на НГ или НМГ подкожно; 2) НГ или НМГ в виде подкожных инъекций, как на начальных этапах лечения, так и для длительного применения.

В связи с изменением фармакокинетики НМГ при беременности рекомендуется двукратный прием препарата вместо однократного введения. Следует учитывать то, что, в связи с увеличением массы тела во время беременности, в III триместре может потребоваться изменение доз НМГ. Контроль дозы может осуществляться либо с учетом увеличения массы тела женщины, либо на основе регулярного определения уровня анти-Ха-активности через 3–4 ч после утренней дозы НМГ (целевой уровень анти-Ха-активности составляет 0,5–1,2 ЕД/мл). Однако в большинстве случаев необходимости в определении анти-Ха-активности при применении НМГ у беременных не возникает. Исключение составляют женщины с выраженным ожирением, антифосфолипидным синдромом и с искусственными клапанами сердца. В нашей практике мы широко применяем контроль и коррекцию дозы НМГ при помощи маркеров тромбофилии (D-димер, ТАТ, F1+2, ПДФ и др.).

**Антикоагулянтная терапия в период родов или кесарева сечения у пациенток с ВТЭ во время беременности.** Во избежание геморрагических осложнений во время родоразрешения (особенно при применении спинномозговой анестезии) подкожные инъекции НГ следует отменить за 24 ч до кесарева сечения или предполагаемого срока родов. При спонтанном начале родовой деятельности у женщин,

принимающих НГ, необходим тщательный контроль АЧТВ и, при необходимости, применение протамина сульфата. Несмотря на то что применение НМГ связано с меньшим риском кровотечения, рекомендуется такой же подход: отмена НМГ за 24 ч до кесарева сечения или родов. При наличии высокого риска тромбоемболических осложнений (например, у женщин с тромбозом в области илиофemorального сегмента в течение предшествующих 4 нед.) антикоагулянты можно отменить за 4–6 ч до родоразрешения с целью уменьшения периода времени, в течение которого не достигается достаточного уровня антикоагуляции. Другим возможным подходом у пациенток с высоким риском тромбоемболических осложнений является установление временного кава-фильтра в нижнюю полую вену примерно за неделю до родоразрешения и его удаление после родов [Bates et al., 2004]. В послеродовом периоде антикоагулянты должны применяться как минимум в течение 6 нед.

#### **Рекомендации по терапии венозных тромбоемболических осложнений при беременности**

- ◆ НМГ в течение всей беременности (терапевтические дозы в течение 10–14 дней после развития симптомов ТГВ и профилактические дозы в течение всего оставшегося срока беременности и в течение 6 нед. в послеродовом периоде).

*Или*

- ◆ НГ внутривенно (болюсное введение с последующей постоянной инфузией под контролем АЧТВ) в течение 5 дней с переходом на подкожное введение НГ или НМГ в течение всей беременности.
- ◆ Антикоагулянтную терапию необходимо продолжать как минимум в течение 6 нед. после родоразрешения.
- ◆ Последняя инъекция НГ или НМГ проводится за 24 ч до кесарева сечения; антикоагулянтная терапия возобновляется через 4–6 ч после родоразрешения.

#### **19.2.3. Длительная антикоагулянтная терапия венозного тромбоемболизма (вторичная профилактика)**

Подходы к длительной терапии ТГВ и ТЭЛА должны быть одинаковыми в связи с единым патогенезом этих состояний. Длительная антикоагулянтная терапия у пациентов с ТГВ позволяет снизить риск рецидива и прогрессирования тромбоза на 15–50% [Buller et al., 2004]. Необходимость длительного применения антикоагулянтов при ТЭЛА обусловлена высоким

риском прогрессирования и рецидива заболевания (20–50%). Как уже было сказано выше, у пациентов с ТЭЛА риск смерти больше, чем у пациентов с ТГВ. Возможно, пациентам с ТЭЛА необходима более длительная антикоагулянтная терапия, однако имеющиеся на сегодня данные не подтверждают эту гипотезу.

Необходимость длительной терапии непрямыми антикоагулянтами у пациентов с ВТЭ подтверждена в ходе целого ряда исследований. *Во-первых*, при отсутствии длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ и при лечении гепарином внутривенно в течение нескольких дней риск прогрессирования и/или рецидива тромбоза возрастает на 20% [Langerstedt et al., 1995]. *Во-вторых*, при длительном применении гепарина подкожно (по 5000 ЕД 2 раза в день) вместо ОАК выявлена высокая частота рецидивов ВТЭ (47%) [Hull et al., 1979]. *В-третьих*, при применении ОАК в течение 4 нед. при тромбозах, связанных с временными факторами риска, значительно повышается риск рецидивов ВТЭ по сравнению с терапией непрямыми антикоагулянтами в течение 3 мес. (риск рецидива ВТЭ составил соответственно 6 и 3,7% в течение одного года, при этом предполагаемого снижения риска геморрагических осложнений не наблюдалось) [Kearon et al., 2004].

Интересные результаты были получены при наблюдении в течение 8 лет за пациентами ( $n = 355$ ), перенесшими первый эпизод ТГВ и получавшими непрямыми антикоагулянтами в течение 3 мес. [Prandoni et al., 1996]. Общая частота рецидива ВТЭ через 2, 5 и 8 лет наблюдения составила соответственно 17,5, 25 и 30%. При наличии онкологических заболеваний риск рецидива увеличивался в 1,7 раза, а при наличии генетических форм тромбофилии (дефицита антитромбина III, протеинов C, S, циркуляции АФА) — в 1,4 раза. У пациентов с тромбозами на фоне временных факторов риска (операция, травма) риск рецидива был минимальным (RR составил соответственно 0,4 и 0,5). Таким образом, эти данные позволяют сделать вывод о том, что применение ОАК в течение 3 мес. является достаточным для профилактики рецидивов у пациентов с ВТЭ на фоне временных факторов риска, однако у пациентов с генетическими формами тромбофилии и онкологическими заболеваниями необходима более длительная антикоагулянтная терапия.

В связи со все более широким внедрением НМГ в клиническую практику, его отличным фармакологическим профилем, высокой эффективностью

и безопасностью, стала обсуждаться возможность его длительного применения для вторичной профилактики тромбозов. Так, при применении варфарина для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями риск рецидива тромбоза в 2–3 раза выше, а геморрагических осложнений — в 2–6 раз больше по сравнению с общей популяцией [Prandoni et al., 2002]. В рандомизированном исследовании А. Lee и соавт. (2003) было показано, что применение НМГ для вторичной профилактики тромбозов у пациентов с раком позволяет снизить частоту рецидивов в 2 раза по сравнению с пациентами, у которых применялся варфарин. Все пациенты в острой фазе тромбоза получали НМГ (далтепарин) 200 ЕД/кг в течение 5–7 дней, в дальнейшем одна группа пациентов ( $n = 338$ ) получала варфарин (МНО = 2,5) в течение 6 мес., а вторая группа ( $n = 388$ ) — далтепарин 200 ЕД/кг 1 раз в день в течение месяца и 150 ЕД/кг/сут в течение оставшихся 5 мес. Частота рецидивов тромбозов составила соответственно 17 и 9%, а частота геморрагических осложнений статистически достоверно не отличалась и составила 4 и 6%. Интересно, что у половины пациентов, принимающих варфарин, тромбоэмболические осложнения развились на фоне терапевтических значений МНО (более 2,0). У пациентов с онкологическими заболеваниями повышается риск как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Даже при регулярном контроле у таких пациентов нередко наблюдаются резкие колебания МНО, что снижает эффективность и безопасность профилактического применения варфарина. Интересно, что применение НМГ позволяет увеличить выживаемость пациентов с раком, причем не только за счет снижения смертности от тромбоэмболических осложнений [Cosgrove et al., 2002]. В настоящее время интенсивно изучаются антипролиферативные эффекты НМГ, его противовоспалительные эффект и связь онкогенеза и процессов воспаления.

Таким образом, у пациентов с онкологическими заболеваниями НМГ является препаратом выбора для длительной профилактики рецидивов тромбозов. Важно, что несмотря на гораздо более высокую стоимость НМГ по сравнению с варфарином в одном из исследований была доказана экономическая целесообразность применения НМГ для длительной профилактики рецидива ВТЭ у пациентов с раком [Marchetti et al., 2001].

Преимущество НМГ по сравнению с варфарином у пациентов без онкологических заболеваний пока

окончательно не доказано. Показано снижение как риска рецидива тромбоза, так и геморрагических осложнений по сравнению с варфарином, однако различия не были статистически достоверными. Кроме того, высокая стоимость препарата, необходимость ежедневных инъекций и риск остеопороза ограничивают его широкое применение для длительной вторичной профилактики рецидивов тромбозов. Таким образом, препаратами выбора для длительной терапии у пациентов с ТГВ являются непрямыми антикоагулянты. НГ и НМГ подкожно рекомендуется применять в определенных группах пациентов: у беременных, а также у пациентов с онкологическими заболеваниями, у которых длительное применение НМГ является более безопасным и эффективным, чем терапия непрямыми антикоагулянтами.

Остается до конца не решенным вопрос о длительности антикоагулянтной терапии у пациентов с идиопатическим ВТЭ. По данным трех рандомизированных исследований, у пациентов с идиопатическим ВТЭ прием непрямого антикоагулянта в течение 1–2 лет по сравнению с длительностью терапии непрямыми антикоагулянтами в течение 3–6 мес. позволяет снизить риск рецидивов на 7% в год и 26% в год (по данным исследований, где применялись средние дозы ОАК с целевым МНО — 2,0–3,0), и на 4,6% (по данным исследования, где применялись низкие дозы ОАК с целевым МНО — 1,5–1,9) [Kearon et al., 1999; Agnelli et al., 2001; Ridker et al., 2003]. В среднем риск рецидивов составляет 10–27% в течение последнего года после отмены варфарина при терапии в течение 3 мес. и 10% при терапии в течение 6 мес. Еще ниже риск рецидивов (5% в течение года после отмены варфарина) у пациентов с такими временными факторами риска тромбозов, как прием оральных контрацептивов, авиаперелеты [Baglin et al., 2003]. Однако длительный прием непрямого антикоагулянта связан с повышенным риском геморрагических осложнений, в том числе и жизнеугрожающих (частота последних при приеме варфарина может достигать 3% в год) [Buller et al., 2004]. Кроме того, при отмене антикоагулянтов после их длительного применения дополнительных преимуществ в отношении снижения риска рецидива ВТЭ не наблюдается [Ridker et al., 2003], что свидетельствует о хроническом состоянии гиперкоагуляции и о постоянном присутствии неидентифицированных факторов (вследствие неполного обследования пациента на тромбофилии или наличия у него еще неизвестных тромбофилий). Согласно последним рекомендациям по антитромботической

терапии, у пациентов с первым эпизодом идиопатического ТГВ рекомендуется терапия непрямыми антикоагулянтами от 6 мес. до одного года [Buller et al., 2004]. В связи с возможным наличием у таких пациентов состояния хронической гиперкоагуляции, таким пациентам может рекомендоваться более длительная антикоагулянтная терапия, особенно при отсутствии дополнительных факторов риска кровотечений (т.е. у пациентов, у которых риск геморрагических осложнений не превышает 5% в год).

R. Beyth и соавт. (1998) разработали систему оценки риска геморрагических осложнений. В качестве основных факторов риска были выделены:

- ◆ возраст старше 65 лет;
- ◆ желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе;
- ◆ инсульт в анамнезе;
- ◆ сопутствующие заболевания (недавно перенесенный инфаркт миокарда, почечная недостаточность, тяжелая анемия, сахарный диабет).

При отсутствии перечисленных факторов риск геморрагических осложнений рассматривается как низкий (3% тяжелых геморрагических осложнений в год), при наличии одного-двух факторов риска факторов — как средний (8% в год), при наличии трех-четырех факторов — как высокий (30% в год). При дальнейшем проспективном анализе была выявлена меньшая частота геморрагических осложнений у пациентов со средним риском (4,3% в год) [Wells et al., 2003]. Таким образом, длительная антикоагулянтная терапия целесообразна только у пациентов с низким и средним риском геморрагических осложнений.

Относительно длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ на сегодня остается целый ряд нерешенных вопросов: 1) оптимальная длительность антикоагулянтной терапии; 2) интенсивность антикоагуляции при применении непрямого антикоагулянта; 3) эффективность и безопасность длительного применения НМГ и новых антикоагулянтов (идрапаринукса — пентасахарид с избирательной анти-Ха-активностью, и ксимелагатрана — перорального прямого ингибитора тромбина).

На сегодняшний день выделяется 5 групп пациентов, у которых необходимо применять разный подход к антикоагулянтной терапии (табл. 19.2).

После появления данных, свидетельствующих о необходимости длительного применения непрямого антикоагулянта у пациентов с ВТЭ, возник следующий вопрос: нельзя ли использовать меньшую интенсивность антикоагуляции для длительной терапии

Антикоагулянтная профилактика в зависимости от группы риска развития рецидивов ВТЭ [Buller et al., 2004]

Группа пациентов	Антикоагулянтная терапия
Первый эпизод ВТЭ, связанный с временными факторами риска (операция, травма)	3–6 мес. варфарин (МНО = 2,0–3,0)
Первый эпизод идиопатического ВТЭ	6–12 мес. (неопределенно долго?) варфарин (МНО = 2,0–3,0)
Первый эпизод ВТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями	НМГ 3–6 мес. (неопределенно долго?), установленные в рандомизированных испытаниях эффективные дозы — далтепарин 200 МЕ/кг в течение 1 мес. 1 раз в день, затем далтепарин 150 МЕ/кг 1 раз в день
Первый эпизод ВТЭ у пациентов с генетическими формами тромбофилии (например, дефицитом протеинов C, S, антитромбина III, мутациями FV Leiden, протромбина G20210A, гипергомоцистеинемией, повышенным уровнем фактора VIII), а также при сохранении остаточных признаков тромбоза по данным УЗДГ	6–12 мес. (неопределенно долго?) варфарин (МНО = 2,0–3,0)
У пациентов с циркуляцией АФА или с двумя и более генетическими формами тромбофилии (например, FV Leiden + G20210A) после первого эпизода ВТЭ	12 мес. (неопределенно долго?) варфарин (МНО = 2,0–3,0)
Рецидивирующая ВТЭ	Неопределенно долго варфарин (МНО = 2,0–3,0)

у пациентов с ВТЭ с целью профилактики геморрагических осложнений, будет ли при этом применение варфарина столь же эффективным в отношении профилактики тромбозов? Однако впоследствии было доказано, что наиболее эффективным и безопасным является поддержание МНО в пределах 2,0–3,0. Низкие дозы ОАК (целевое МНО — 1,5–1,9) являются более эффективными для профилактики рецидива ВТЭ по сравнению с плацебо (частота рецидивов 2,6% в год и 7,2% в год соответственно [Ridker et al., 2003]). В то же время низкие дозы ОАК являются менее эффективными и безопасными по сравнению со стандартными дозами (целевое МНО — 2,0–3,0). У пациентов с идиопатическим ВТЭ частота рецидива при длительном применении низких доз ОАК была в 3,3 раза выше по сравнению с пациентами, принимающими ОАК в средних дозах (частота рецидивов ВТЭ составила 1,9% в год и 0,6% в год соответственно). При этом частота тяжелых кровотечений составила в первой группе 0,96% в год, а во второй группе — 0,93% в год, а суммарная частота легких и тяжелых геморрагических осложнений — 4,9% в год и 3,6% в год соответственно [Keaton et al., 2003]. Таким образом, менее интенсивная антикоагулянтная терапия часто бывает менее эффективной и, кроме того, не более безопасной в отношении геморрагических осложнений, чем стандартная терапия. В то же время применение ОАК в высоких дозах (целевое МНО — 3,1–4,0) не позволя-

ет добиться более эффективной антикоагулянтной защиты и связано с повышением риска клинически значимых геморрагических осложнений на 20% [Buller et al., 2004]. Так, у пациентов с циркуляцией АФА при наличии ВТЭ в анамнезе за период наблюдений в течение 2,7 лет частота рецидива составила 3,4% при приеме стандартных доз антикоагулянтов и 10,7% при приеме ОАК в высоких дозах [Crowther et al., 2003].

На сегодня известно множество тромбофилических состояний, включая различные генетические тромбофилии и АФС, при которых создается хроническое состояние гиперкоагуляции и повышается риск тромбоземболических осложнений. Хроническая гиперкоагуляция является важнейшим фактором риска рецидивирующих тромбозов. Так, риск рецидива ВТЭ повышается при наличии остаточного тромба, по данным УЗДГ [Prandoni et al., 2002], и при повышенном уровне D-димера после отмены антикоагулянтов [Eichinger et al., 2003]. Регулярное проведение УЗДГ для оценки состояния сосудов и определение D-димера может стать полезным методом для решения вопроса о необходимости дальнейшей антикоагулянтной терапии. По данным исследования PREVENT, у пациентов с мутацией протромбина G20210A при применении варфарина в течение 2 лет после эпизода ВТЭ риск рецидива снижается с 8,6 до 2,2% в год, а при наличии мутации FV Leiden — с 6,6 до 2,7% [Ridker et al., 2003].



При циркуляции АФА повышается риск рецидива ВТЭ и выше летальность при ВТЭ. Так, после эпизода ВТЭ и приема антикоагулянтов в течение 6 мес. частота рецидива при последующем наблюдении длительностью 4 года составила 29% у пациентов с антителами к кардиолипину и 14% у пациентов при отсутствии АФА, а смертность в этих группах пациентов составила соответственно 15 и 6% [Shulman et al., 1995]. В большинстве случаев причиной смерти были тромбоземболические осложнения. Это свидетельствует о необходимости более длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с циркуляцией АФА. При длительной антикоагулянтной профилактике с применением варфарина (МНО = 2,0–3,0) по сравнению с применением варфарина в течение 6 мес. у пациентов с повторным ВТЭ риск рецидива снижается на 18,1% (с 20,7 до 2,6%), однако при этом на 5,9% возрастает риск тяжелых кровотечений (с 2,7 до 8,6%) [Shulman et al., 1995]. Таким образом, преимущества длительной антикоагулянтной терапии в плане предотвращения тромбоземболических осложнений перевешивают риск кровотечений.

Важно также помнить о том, что риск рецидива у пациентов с ТЭЛА выше, чем у пациентов с ТГВ. Кроме того, только у 20% пациентов с ТГВ в анамнезе в последующем развивается ТЭЛА, тогда как у пациентов с ТЭЛА в анамнезе в 60% случаев рецидив также проявляется в форме ТЭЛА [Murin et al., 2002]. Следует учитывать и то, что риск летального исхода при ТЭЛА гораздо выше, чем у пациентов с ТГВ. Поэтому у пациентов с ТЭЛА есть основания назначать более длительную вторичную антикоагулянтную профилактику.

**Профилактика посттромбофлебического синдрома.** Посттромбофлебический синдром возникает у 20–50% пациентов, перенесших ВТЭ. В рандомизированном исследовании Р. Prandoni и соавт. (2002) применение эластических чулок (компрессия 30–40 мм рт. ст.) в течение 2 лет после ВТЭ по сравнению с плацебо позволило снизить частоту развития посттромбофлебического синдрома с 49 до 24%. Следует отметить, что частота возникновения посттромбофлебического синдрома после ТГВ, перенесенного во время беременности, выше, чем после ТГВ, развившегося в послеоперационном периоде. Так, хотя бы один признак посттромбофлебического синдрома после перенесенного во время беременности ТГВ развивается у 75% пациентов, а трофические язвы в отдаленном периоде образуются у 4% [Bick et al., 2006].

Исходя из полученных данных, для профилактики посттромбофлебического синдрома рекомендуется ношение эластических чулок на область голени с компрессией 30–40 мм рт. ст. в течение 2 лет после эпизода ВТЭ. Кроме того, у пациентов с тяжелым посттромбофлебическим синдромом с выраженным отеком рекомендуется курс переменной пневматической компрессии, а у пациентов с умеренным отеком — ношение эластических чулок.

**Хроническая легочная гипертензия** развивается менее чем у 1% пациентов, перенесших ТЭЛА. Нередко легочная гипертензия возникает без предшествующих клинически выраженных симптомов ТЭЛА. Интересно, что в 10–15% случаев у пациентов с хронической легочной гипертензией выявляются АФА [Kunieda, 1996]. Возможно, возникновение хронической легочной гипертензии в этом случае связано с хроническим состоянием гиперкоагуляции и развитием рецидивирующей тромбоземболии мелких ветвей легочной артерии. Единственным эффективным на сегодня методом лечения этого состояния является эндартерэктомия. Перед операцией у пациентов обычно выявляется III–IV класс сердечной недостаточности по NYHA, тогда как после операции функциональный класс снижается до I–II. Летальность при этой операции составляет от 5 до 25% (по последним данным — около 10%) [Mayer et al., 2006]. Наиболее тяжелым является послеоперационный период, когда наблюдается высокий риск кровотечений, отека легких вследствие реперфузии; возможно сохранение легочной гипертензии. Однако эндартерэктомия целесообразна только у пациентов с тромбами на уровне сегментарных или более крупных ветвей легочной артерии. У пациентов с окклюзией мелких ветвей легочной артерии хирургическое лечение не показано, альтернативой является применение вазодилататоров (нитратов, антагонистов кальция). Таким пациентам показано пожизненное применение непрямых антикоагулянтов (МНО = 2,0–3,0). После эндартерэктомии также показано пожизненное применение непрямых антикоагулянтов (МНО = 2,0–3,0). При наличии АФС традиционно рекомендовался прием более высоких доз непрямых антикоагулянтов (целевое МНО > 3,0), однако, по данным недавнего исследования М. Crowther и соавт. (2003), предпочтение стоит отдавать традиционной степени антикоагуляции (МНО = 2,0–3,0). До проведения эндартерэктомии большинство клиницистов рекомендуют установку кава-фильтра, однако контролируемых испытаний, доказывающих эффективность данного метода, не проводилось [Buller et al., 2004].

### 19.3. Профилактика тромбоэмболических осложнений

#### 19.3.1. Для чего нужна профилактика венозного тромбоэмболизма?

Практически каждый пациент, находящийся в стационаре любого профиля, имеет повышенный риск тромбоэмболических осложнений. В большинстве случаев выявляется сразу комплекс взаимно отягчающих факторов риска, приводящих к состоянию гиперкоагуляции (травма, оперативное вмешательство, пожилой возраст, иммобилизация). При наличии онкологических заболеваний и/или генетических форм тромбофилии развивается состояние хронической гиперкоагуляции, и при сочетании с временными факторами риска тромбоза (такими как оперативное вмешательство) риск тромбоэмболических осложнений значительно возрастает. В связи с повышением распространенности онкологических заболеваний, увеличением продолжительности жизни, развитием хирургической техники, позволяющей выполнять все более и более сложные и длительные операции, широким применением химиотерапии, тенденцией к уменьшению срока пребывания в стационаре (а следовательно, и длительности антикоагулянтной терапии), повышением распространенности аутоиммунных заболеваний риск тромбоэмболических осложнений в современных условиях имеет тенденцию к увеличению.

При отсутствии профилактики риск ТГВ (подтвержденного объективными методами исследования) у пациентов терапевтического и хирургического

стационара составляет от 10 до 40%, а в ортопедической практике частота тромбоэмболических осложнений достигает 40–60% [Geerts et al., 2004] (табл. 19.3). В большинстве случаев развиваются тромбозы глубоких вен голени, которые часто остаются бессимптомными, однако в 10–20% наблюдается распространение тромбов на подвздошный сегмент и нижнюю полую вену; при этом значительно повышается риск ТЭЛА и летального исхода. У большинства пациентов ТЭЛА является наиболее серьезным осложнением. По данным аутопсии, ТЭЛА является основной причиной смерти примерно у 10% пациентов, находящихся на стационарном лечении. При ТЭЛА летальность в стационаре достигает 12%, а в течение последующего года — около 30%, при этом у 70–80% пациентов диагноз ТЭЛА удается установить только после смерти по данным аутопсии [Anderson et al., 1991; Geerts et al., 2004].

Профилактика ВТЭ позволяет снизить частоту развития ВТЭ и связанную с ней летальность. При развитии ВТЭ в стационаре необходимо проведение комплекса дорогостоящих инвазивных методов исследования, назначение антикоагулянтной терапии, увеличение срока пребывания в стационаре или повторная госпитализация. Кроме того, профилактика ВТЭ позволяет предотвратить долгосрочные неблагоприятные последствия ВТЭ (развитие посттромбофлебического синдрома и хронической легочной гипертензии, рецидивов ВТЭ, необходимость длительного приема антикоагулянтов и связанный с ними риск кровотечений, финансовые затраты, связанные с дальнейшим лечением и наблюдением таких пациентов).

Таблица 19.3

Частота развития тромбоэмболических осложнений при лечении в стационаре при отсутствии профилактики [Geerts et al., 2004]

Группы пациентов	Частота ТГВ, %
Терапевтическое отделение	10–20
Хирургическое отделение	15–40
Большие гинекологические операции	15–40
Большие урологические операции	15–40
Нейрохирургия	15–40
Инсульт	20–50
Артропластика коленного и тазобедренного сустава, переломы бедра	40–60
Тяжелая травма	40–80
Повреждение спинного мозга	60–80
Отделение интенсивной терапии	10–80

В связи с тем что ВТЭ часто протекает бессимптомно, и в то же время первым проявлением ВТЭ может быть массивная ТЭЛА с летальным исходом, рутинный скрининг на наличие бессимптомных ТГВ не может быть эффективным методом профилактики клинически значимой ВТЭ, кроме того, он сопряжен со значительными финансовыми затратами.

Таким образом, ВТЭ является важнейшей причиной госпитальной летальности, которую можно предотвратить. Профилактика ВТЭ является на сегодня приоритетной областью интересов специалистов всех специальностей.

При назначении антикоагулянтной профилактики необходима индивидуальная оценка каждого пациента на основе имеющихся у него факторов риска тромбозмболических осложнений, его заболевания и предстоящего лечения. Главным остается вопрос об определении соотношения преимуществ и риска антикоагулянтной терапии. Применение любых антиагрегантов, в частности аспирина, не приводит к значимому снижению риска ВТЭ и является неэффективным в качестве единственного средства профилактики ВТЭ. Так, в одном из рандомизированных исследований при применении НМГ по сравнению с аспирином у пациентов, перенесших операцию на крупных суставах (тазобедренном, коленном), наблюдалось снижение риска ВТЭ на 63% [Graor et al., 1992]. Не стоит преувеличивать риск кровотечений при применении антикоагулянтов для профилактики ВТЭ. Многочисленные данные свидетельствуют о безопасности и эффективности применения НГ, НМГ и непрямых антикоагулянтов для профилактики ВТЭ [Bick et al., 2000].

На сегодняшний день разработаны рекомендации по профилактике тромбозмболических осложнений для специалистов различных специальностей: хирургов, терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов, онкологов, педиатров и т.д. [Geerts

et al., 2004]. Остановимся подробно на профилактике тромбозмболических осложнений в акушерско-гинекологической практике и в смежных областях медицины, что, безусловно, необходимо знать специалистам всех специальностей.

### 19.3.2. Методы профилактики венозного тромбозмболизма

**Активная мобилизация.** При иммобилизации риск ВТЭ увеличивается в 10 раз. Лежачим пациентам следует рекомендовать постоянную гимнастику для ног.

**Адекватная гидратация.** Дегидратация приводит к повышению вязкости крови и замедлению скорости венозного кровотока, особенно в условиях ограниченной двигательной активности.

**Механические методы.** Доступными на сегодняшний день методами профилактики ВТЭ являются: компрессионный эластический трикотаж и переменная пневматическая компрессия (ППК). Применение механических методов не связано, в отличие от лекарственной профилактики, с повышением риска геморрагических осложнений и может рекомендоваться пациентам с высоким риском кровотечений.

#### 19.3.2.1. Механические методы профилактики венозного тромбозмболизма

Применение эластического трикотажа является эффективным методом профилактики ТГВ как в хирургической, так и в терапевтической практике. По данным одного из метаанализов, при применении эластических чулок частота асимптомного ТГВ снизилась с 29 до 8,6% [Buller et al., 2001]. Кроме того, применение одновременно лекарственной и механической профилактики позволяет повысить эффективность медикаментозных методов. На сегодняшний день доступны эластические чулки до колена и выше колена,

Таблица 19.4

Рекомендации и противопоказания к применению лечебного эластического трикотажа для профилактики ВТЭ

Противопоказания	Рекомендации
Выраженные отеки нижних конечностей	Необходимо правильно подобрать размер
Отек легких (например, при сердечной недостаточности)	Необходимо ежедневно контролировать окружность голеней
Заболевания периферических сосудов в тяжелой форме	Снимать эластический трикотаж можно не более чем на 30 мин в течение суток
Тяжелая периферическая нейропатия	
Деформации нижних конечностей	
Дерматиты	

при этом предпочтительнее применение последних. Как у каждого метода, к применению эластического трикотажа имеются свои показания и противопоказания (табл. 19.4).

Метод переменной пневматической компрессии основан на периодическом сжатии мышц голени под давлением 35–40 мм рт. ст. (примерно 10 раз в минуту). Одним из преимуществ ППК является активация фибринолиза. В хирургической практике применение ППК позволяет на 68% снизить риск бессимптомного ТГВ [Nicolaides et al., 1992]. ППК применяется обычно в предоперационном периоде и во время операции, а после вмешательства заменяется на эластические чулки, так как может доставлять беспокойство пациенту в послеоперационном периоде.

Применение механических методов показано у пациентов с высоким риском ВТЭ в сочетании с антикоагулянтной профилактикой, а у пациентов с высоким риском кровотечений и при наличии других противопоказаний к применению антикоагулянтов механические методы остаются единственными возможными.

### 19.3.2.2. Профилактика венозного тромбоземболизма в общей хирургии

При отсутствии профилактики риск ВТЭ у пациентов хирургического стационара составляет от 15 до 30%, при этом в 0,2–0,9% случаев развивается фатальная ТЭЛА [Greets et al., 2004]. Помимо того что оперативное вмешательство само по себе связано с риском развития ВТЭ, у большинства пациентов присутствуют дополнительные факторы риска тромбоземболических осложнений:

- ◆ традиционные факторы риска: онкологические заболевания, ВТЭ в анамнезе, прием эстрогенов, варикозное расширение вен нижних конечностей и т.д.;
- ◆ возраст, являющийся независимым фактором риска ВТЭ;
- ◆ тип наркоза: риск ВТЭ меньше примерно в 5 раз при спинальной/эпидуральной анестезии по сравнению с общей анестезией;
- ◆ ведение предоперационного и послеоперационного периода (длительность иммобилизации, инфузионная терапия, гемотрансфузии).

Применение НГ и НМГ позволяет на 60–70% снизить риск как бессимптомных, так и клинически значимых тромбоземболических осложнений у пациентов хирургического стационара. По данным метаанализа 46 рандомизированных исследований,

в которых сравнивалось применение НГ (5000 ЕД подкожно за 1–2 ч до операции, а затем 2 или 3 раза в день по 5000 ЕД подкожно до выписки), частота ТГВ при применении НГ снизилась с 22 до 9%, клинически значимых ТЭЛА — с 2,0 до 1,3%, фатальных ТЭЛА — с 0,8 до 0,3%, общей летальности — с 4,2 до 3,2%, при небольшом повышении риска кровотечений с 3,8 до 5,9% [Collins et al., 1988]. В целом НГ и НМГ сходны по эффективности и безопасности (в отношении геморрагических осложнений) для профилактики ВТЭ. Однако, учитывая преимущества НМГ (простота применения, отсутствие необходимости лабораторного контроля, меньший риск ГИТ), предпочтение стоит отдавать именно НМГ. У пациентов с высоким риском тромбоземболических осложнений рекомендуется применение более высоких доз НМГ. Так, у пациентов с онкологическими заболеваниями далтепарин в дозе 5000 ЕД/сут более эффективен для профилактики ВТЭ, чем в дозе 2500 ЕД/сут [Bergqvist et al., 1995]. Все больше возрастает интерес к применению новых антикоагулянтов, в частности селективного ингибитора фактора Ха фондапаринукса. По данным рандомизированного исследования, включавшего 3000 пациентов с высоким риском тромбоземболических осложнений, было показано, что применение фондапаринукса в послеоперационном периоде сравнимо по эффективности и безопасности с применением далтепарина в пред- и послеоперационном периоде [Agnelli et al., 2003].

Антикоагулянтная профилактика должна применяться в следующих случаях.

1. Возраст пациента более 40 лет.
2. Повторная операция в течение 30 дней вне зависимости от возраста.
3. Вне зависимости от возраста при наличии факторов риска ВТЭ, например:
  - ВТЭ в анамнезе, генетические формы тромбофилии, АФС;
  - злокачественные новообразования;
  - ожирение ( $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ );
  - варикозное расширение вен нижних конечностей;
  - длительность операции более 90 мин;
  - применение ОК или ЗГТ;
  - беременность.

Для определения необходимости профилактики ВТЭ и выбора ее метода был разработан общий подход к оценке факторов риска ВТЭ у пациентов в хирургическом стационаре (табл. 19.5). Выделяется 4 степени риска в зависимости от возраста пациента, объема

Таблица 19.5

## Профилактика тромбоемболических осложнений в зависимости от степени риска его развития

Степень риска	ТГВ, %		ТЭЛА, %		Методы профилактики
	голевой	проксимальный	клинически значимый	фатальная	
<i>Низкая</i> Возраст младше 40 лет, малая операция при отсутствии дополнительных факторов риска ВТЭ	2	0,4	0,2	< 0,01	Специфическая профилактика не требуется, ранняя активизация больного
<i>Средняя</i> Малая операция и дополнительные факторы риска Возраст 40–60 лет при отсутствии дополнительных факторов риска ВТЭ	10–20	2–4	1–2	0,1–0,4	Низкие дозы НГ (2 раза в день) или НМГ ( $\leq 3400$ ЕД/сут) и лечебный компрессионный трикотаж или ППК
<i>Высокая</i> Возраст старше 60 лет Возраст 40–60 лет + дополнительные факторы риска (ВТЭ в анамнезе, онкологические заболевания, тромбофилия)	20–40	4–8	2–4	0,4–1,0	Низкие дозы НГ (3 раза в день) или НМГ ( $> 3400$ ЕД/сут) и лечебный компрессионный трикотаж или ППК
<i>Очень высокая</i> Сочетание факторов риска (возраст старше 40 лет, онкологическое заболевание, ВТЭ в анамнезе). Операции на коленном или тазобедренном суставах, перелом бедра. Тяжелая травма, повреждение спинного мозга	40–80	10–20	4–10	0,3–5	Низкие дозы НГ или НМГ ( $> 3400$ ЕД/сут) и лечебный компрессионный трикотаж или ППК

оперативного вмешательства и наличия дополнительных факторов риска (онкологических заболеваний, тромбоемболических осложнений в анамнезе). При низком риске ВТЭ специфическая профилактика не требуется; достаточно эффективной является ранняя активизация пациента. Так, рутинная профилактика не требуется при отсутствии других факторов риска при аппендэктомии, операции по поводу паховой грыжи, лапароскопических операциях у молодых пациентов, трансуретральной резекции предстательной железы и мочевого пузыря. В других группах показано применение антикоагулянтов в сочетании с механическими методами профилактики ВТЭ (переменная пневматическая компрессия, эластические чулки). Преимуществом механических методов профилактики является отсутствие риска геморрагических осложнений, поэтому они могут применяться у пациентов с высоким риском кровотечений. Безусловно, механические методы менее эффективны по сравнению с антикоагулянтами, однако могут успешно использоваться в качестве дополнительного метода профилактики вместе с лекарственной терапией.

Хотя в большинстве случаев тромбоемболические осложнения развиваются в течение 1–2 нед. после оперативного вмешательства, описаны случаи ВТЭ,

в частности летальных ТЭЛА, и в более поздние сроки после операции. Риск осложнений в отдаленном послеоперационном периоде особенно характерен для пациентов с онкологическими заболеваниями. В исследовании ENOXACAN II было показано, что увеличение длительности применения НМГ в послеоперационном периоде с 9 до 28 дней у пациентов с онкологическими заболеваниями позволяет снизить частоту ВТЭ с 12 до 5% [Bergquist et al., 2002]. Таким образом, у пациентов с онкологическими заболеваниями в послеоперационном периоде рекомендуется применение НМГ как минимум в течение 2–3 нед. У пациентов с невысоким риском развития ВТЭ антикоагулянтная профилактика рекомендуется в течение 5–10 дней. Начинать введение НМГ следует через 4–6 ч после операции.

Возможно также применение декстранов, в частности во время операции или после нее (обычно 500–1000 мл). Декстраны обладают антикоагулянтными свойствами и могут, кроме того, поддерживать ОЦК в случае большой кровопотери. Применения декстранов стоит избегать у пациентов с сердечной недостаточностью.

Следует отметить, что в большинстве случаев в исследования не были включены пациенты как

с высоким риском ВТЭ (например, с рецидивирующими тромбозами), так и пациенты с высоким риском кровотечений, поэтому во многом имеющиеся на сегодняшний день рекомендации по антикоагулянтной терапии следует рассматривать только с учетом индивидуальных факторов риска пациента. В ряде случаев бывает весьма трудно оценить риск кровотечения. Например, коррекция дозы антикоагулянтов, которые выводятся в основном через почки (НМГ, фондапаринукс, ксимелагатран), должна осуществляться при наличии почечной недостаточности, особенно у лиц пожилого возраста и у пациентов с высоким риском кровотечений (при наличии желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе, при дополнительном приеме антиагрегантов).

### **19.3.2.3. Профилактика венозного тромбоземболизма в оперативной гинекологии и онкогинекологии**

Наиболее высокий риск тромбоземболических осложнений в гинекологической практике связан с операциями при опухолях малого таза. Это связано с наличием хронического состояния гиперкоагуляции вследствие злокачественного новообразования, сдавлением опухолью вен малого таза, в большинстве случаев пожилым возрастом пациенток. С возрастом наблюдаются естественные изменения всех звеньев системы гемостаза: хроническая активация коагуляции, подавление фибринолиза, прогрессирующие атеросклеротические изменения, нарушение функции клапанов вен и замедление скорости кровотока в них (т.е. реализуются все постулаты из триады Вирхова). При операции Вертейгма тромбоземболические осложнения развиваются у каждой пятой пациентки, а при раке яичника после операции и первого курса химиотерапии — у каждой четвертой [Bick et al., 2006]. У пациенток, получающих адъювантную терапию по поводу рака молочной железы, частота ВТЭ достигает 5%. По данным Американского общества рака, на 2004 г. первичная заболеваемость раком молочной железы составила 217 тыс., раком матки — 50 840, раком яичников — 25 тыс., следовательно, в течение года при отсутствии профилактики тромбоземболические осложнения разовьются у 13 тыс. (6%) пациенток с раком молочной железы, у 10 тыс. женщин с раком матки и у 6300 женщин с раком яичника.

Повреждение эндотелия может быть связано также с преедшествующей лучевой терапией, применением химиотерапии, механическим повреждением тканей во время операции, особенно при лимфодиссекции.

Риск ВТЭ у пациенток, оперируемых по поводу доброкачественных гинекологических заболеваний, составляет 6–29%, а при злокачественных заболеваниях возрастает в 2–4 раза и достигает 38% [von Tempelhoff et al., 2000]. Показано, что для профилактики ВТЭ у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями необходимо применение антикоагулянтов в больших дозах (НГ подкожно 3 раза в день по 5000 ЕД или НМГ 4000 ЕД/сут) [Geerts et al., 2004]. Следует отметить, что не все препараты НМГ обладают одинаковыми свойствами. Так, в недавнем исследовании R. DeBernardo и соавт. (2005) при сравнении эффективности НГ (5000 ЕД 3 раза в день) и далтепарина (5000 ЕД 1 раз в день) для профилактики ВТЭ после онкогинекологических операций было доказано преимущество НГ; частота ВТЭ в двух группах пациенток составила соответственно 1,2 и 8,9%. Важно отметить, что при онкологических заболеваниях большую роль играют не только антикоагулянтные свойства НМГ, но и их противовоспалительная активность.

Окончательно не решенным остается вопрос о длительности применения антикоагулянтов после гинекологических операций. Несмотря на то что в большинстве случаев тромбоземболические осложнения развиваются в период нахождения в стационаре, нередко ВТЭ развивается и после выписки. Показано, что длительная антикоагулянтная профилактика имеет особенно важное значение у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями. Так, увеличение длительности применения НМГ у таких пациенток с 1 нед. до 1 мес. позволяет снизить риск ВТЭ на 63% [Bergqvist et al., 2002].

В последние годы все больше в широкую практику внедряются лапароскопические методы лечения. Это ставит вопрос о разработке методов профилактики тромбоземболических осложнений в лапароскопической хирургии. Показано, что активация коагуляции и фибринолиза при лапароскопических операциях примерно соответствует таковой при открытых операциях. Вследствие пневмоперитонеума возможно нарушение оттока от вен нижних конечностей, в то же время применение лапароскопических методов позволяет сократить срок пребывания в стационаре и обеспечить более раннюю активизацию пациентов. Данные мировой литературы относительно риска тромбоземболических осложнений при лапароскопических вмешательствах весьма ограничены. По данным G. Chamberlain и соавт. (1978), частота симптомной ВТЭ после 50 472 лапароскопий в гинекологическом отделении составила 2 на 1000, однако при



этом у всех пациенток в послеоперационном периоде применялся НМГ. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по эндоскопической хирургии, всем пациентам показано применение эластического компрессионного трикотажа [Neudecker et al., 2002]. При решении вопроса о назначении антикоагулянтов необходим анализ факторов риска ВТЭ у каждой отдельной пациентки; при отсутствии дополнительных факторов риска антикоагулянтная профилактика не требуется, рекомендуется ранняя активизация пациентки, тогда как у пациенток с дополнительными факторами риска ВТЭ необходимо применение антикоагулянтов (предпочтение стоит отдавать НМГ).

На сегодня разработаны следующие рекомендации по профилактике тромбозомболических осложнений в оперативной гинекологии [Geerts et al., 2004].

- ◆ При проведении оперативного вмешательства длительностью не более 30 мин по поводу доброкачественного заболевания при отсутствии дополнительных факторов риска антикоагулянтная профилактика не требуется; рекомендуется ранняя активизация пациентки.
- ◆ При проведении лапароскопической операции при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется применение НГ или НМГ в сочетании с механическими методами (лечебный компрессионный трикотаж, ППК).
- ◆ Антикоагулянтная профилактика должна применяться у всех пациенток, подвергающихся большим гинекологическим операциям. У пациенток с доброкачественными заболеваниями при отсутствии других факторов риска ВТЭ рекомендуются низкие дозы НГ подкожно (5000 ЕД 2 раза в день) или, предпочтительнее, НМГ 1 раз в день ( $\leq 3400$  ЕД/сут), а также применение лечебного компрессионного трикотажа (начиная в день операции и вплоть до выписки из стационара).
- ◆ У пациенток с онкологическими заболеваниями или с доброкачественными заболеваниями при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется НГ подкожно (5000 ЕД 3 раза в день) или, предпочтительнее, высокие дозы НМГ ( $> 3400$  ЕД/сут). В качестве альтернативы, особенно у пациенток с высоким риском кровотечений, возможно применение лечебного компрессионного трикотажа (начиная в день операции и вплоть до выписки из стационара). Кроме того, возможно сочетание лекарственных и механических методов профилактики.

- ◆ У пациенток с онкогинекологическими заболеваниями антикоагулянты должны применяться вплоть до выписки из стационара, а у пациенток с дополнительными факторами риска тромбозов (возраст более 60 лет, наличие ВТЭ в анамнезе) — не менее 2–4 нед. после выписки.

#### 19.3.2.4. Применение антикоагулянтов при спинномозговой анестезии

Спинномозговая анестезия становится все более распространенной как в хирургической, так и в акушерско-гинекологической практике (для обезболивания родов, операции кесарева сечения). Наиболее тяжелым, но, к счастью, очень редким осложнением этой процедуры является спинальная гематома, которая может привести к ишемии спинного мозга и параличи.

Риск спинальной гематомы повышается на фоне приема антикоагулянтов. Так, это осложнение описано у пациентов при терапии НМГ [Horlocker et al., 1997]. При анализе случаев спинальных гематом было показано, что у большинства пациентов имелось более одного фактора риска геморрагических осложнений: геморрагические диатезы, анатомические anomalies позвоночного столба, включая anomalies строения сосудов, травматизация при введении иглы или катетера, установка эпидурального катетера в течение длительного времени, применение препаратов, усиливающих действие антикоагулянтов, высокие дозы антикоагулянтов, пожилой возраст. Гематома также может возникнуть при извлечении катетера [Horlocker et al., 2003].

При планировании спинальной анестезии необходима индивидуальная оценка факторов риска геморрагических осложнений. У пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию, нужно руководствоваться следующими правилами.

- ◆ Спинальную анестезию не рекомендуется применять у пациентов с геморрагическими диатезами.
- ◆ Спинальную анестезию не рекомендуется применять у пациентов, принимающих антитромботические препараты. Хотя считается, что нестероидные противовоспалительные препараты и аспирин не увеличивают риск спинальной гематомы, они могут усиливать антикоагулянтный эффект целого ряда препаратов. Спорным остается вопрос о безопасности тиенопиридинов (клопидогрел, тиклопидин).



Препараты тиенопиридинового ряда необходимо отменить за 5–14 дней до проведения спинальной анестезии.

- ◆ Начинать спинальную анестезию рекомендуется, когда антикоагулянтный эффект достигнет минимальных значений, т.е. через 8–12 ч после введения НГ подкожно или НМГ (при применении 2 раза в день) или через 18 ч при применении НМГ 1 раз в день.
- ◆ При получении геморрагического аспирата во время спинальной анестезии процедуру рекомендуется отложить.
- ◆ Удаление спинального катетера рекомендуется проводить, когда антикоагулянтный эффект является минимальным (перед следующим введением препарата).
- ◆ НГ следует вводить не ранее чем через 2 ч, а НМГ — не ранее чем через 4–6 ч после удаления катетера.
- ◆ В связи с непредсказуемым антикоагулянтным эффектом непрямым антикоагулянтам длительность спинальной анестезии при одновременном использовании ОАК не должна превышать 1–2 сут. Во время удаления катетера МНО не должно превышать 1,5.
- ◆ Вопрос о безопасности применения новых антикоагулянтов (например, фондапаринукса) во время эпидуральной анестезии остается на сегодняшний день открытым, поэтому на настоящий момент применение фондапаринукса при планировании спинальной анестезии не рекомендуется.
- ◆ При планировании эпидуральной анестезии для обезболивания родов при начале родовой деятельности НМГ следует отменить. Возобновить прием НМГ можно через 3 ч после удаления катетера.

При проведении спинальной анестезии у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, должно осуществляться постоянное наблюдение. При подозрении на спинальную гематому (прогрессирующая слабость в ногах, нарушение функций кишечника и мочевого пузыря, появление болей в спине) требуется подтверждение диагноза (МРТ) и хирургическое лечение (декомпрессионная ламинэктомия).

Если речь идет о низких дозах гепарина в связи с эпидуральной анестезией, лабораторные данные должны подтверждать состоятельность системы гемостаза. В идеале, анестезиологу необходим простой тест, который можно было бы быстро провести и ко-

торый бы показал безопасность введения катетера при применении антитромботических препаратов или при других нарушениях системы гемостаза. Хотя *in vitro* скрининговые тесты довольно грубы, при неотложных состояниях они дают быстрый ответ при условии, что НМГ не применялся. Если АЧТВ, ПИ, ТВ в пределах нормальных значений, уровень циркулирующего в крови гепарина значения для геморагии не имеет и введение эпидурального катетера безопасно. Если есть возможность и запас времени, желательно сделать анализ на анти-Ха-активность, что даст ясный ответ и в отношении НМГ. Уровень гепарина для безопасной эпидуральной пункции должен быть меньше 0,2 ЕД/мл.

У пациенток акушерского стационара, нуждающихся в ургентной эпидуральной анестезии и в определении состоятельности системы гемостаза, следует проводить следующие доступные скрининговые тесты.

1. Подсчет числа тромбоцитов. Уровень тромбоцитов 100 тыс./мкл считается нижним безопасным пределом.
2. Определение времени кровотечения, которое не должно быть больше 10 мин. При этом возможно выявить клинически значимые нарушения функции тромбоцитов, особенно на фоне приема аспирина или других неспецифических противовоспалительных препаратов.
3. Результаты коагуляционных скрининговых тестов — АЧТВ, ПИ, ТВ — должны быть в пределах нормы.

Независимо от того, получала пациентка антикоагулянты или нет, при применении региональной анестезии необходим обязательный тщательный неврологический мониторинг (двигательная функция, болевые симптомы, недержание мочи и кала, мышечная слабость), поскольку немедленная диагностика и устранение возможной спинальной гематомы повышают шансы на выздоровление. В то же время важным фактором, связанным с эпидуральной анестезией, является травматичная пункция, вне зависимости от того, применялся антикоагулянт или нет.

#### 19.3.2.5. Профилактика венозного тромбоз эмболизма в терапевтическом стационаре

Традиционно считается, что тромбоз эмболические осложнения наиболее часто возникают в послеоперационном периоде или у пациентов с тяжелыми травмами, однако симптомные ВТЭ в 50–70% случаев, а летальные ТЭЛА — в 70–80% случаев наблюдаются

именно у пациентов терапевтического стационара [Geerts et al., 2004]. Риск ВТЭ у пациентов терапевтического стационара повышается в 8 раз по сравнению с общей популяцией; на данную группу пациентов приходится до четверти всех случаев ВТЭ. Частота тромбозомболических осложнений у пациентов терапевтического стационара по данным венографии достигает 15%. К факторам риска ВТЭ у данной группы пациентов относятся инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, обострение хронических obstructивных заболеваний легких, хронических заболеваний кишечника, пожилой возраст, длительная иммобилизация (в частности, вследствие инсульта), ВТЭ в анамнезе, онкологические заболевания. Риск тромбозомболических осложнений повышается также при приеме глюкокортикоидов, диуретиков, при наличии постоянных внутривенных катетеров. У перечисленных групп пациентов рекомендуется профилактика с применением НГ или НМГ, а при высоком риске кровотечений — применение механических методов профилактики.

В исследовании MEDENOX была показана высокая эффективность НМГ (эноксапарина 40 мг/сут) для профилактики ВТЭ у пациентов терапевтического стационара с сердечной недостаточностью, дыхательной недостаточностью, инфекционными осложнениями. При сравнении эноксапарина 20 мг и эноксапарина 40 мг с плацебо (оценка проводилась через 6–14 дней при помощи венографии и УЗДГ) частота ВТЭ составила соответственно 15; 5,5 и 14,9%, а частота геморрагических осложнений — 0,3; 0,7 и 1,1% [Samama et al., 1999]. Еще в одном крупном исследовании PREVENT проводилось сравнение эффективности и безопасности далтепарина (5000 ЕД 1 раз в день) в течение 14 дней по сравнению с плацебо для профилактики ВТЭ у пациентов терапевтического стационара. При применении НМГ удалось снизить частоту симптомных ВТЭ, внезапной смерти, проксимальных тромбозов (по данным УЗДГ) с 5 до 2,8% при увеличении риска тяжелых кровотечений с 0,2 до 0,5% [Leizorovicz et al., 2003]. В целом антикоагулянтная профилактика позволяет на 50–70% снизить риск тромбозомболических осложнений у пациентов терапевтического стационара [Geerts et al., 2004].

Появились данные и об эффективности новых антикоагулянтов у пациентов терапевтических стационаров. Применение фондапаринукса 2,5 мг 1 раз в день позволило снизить частоту ВТЭ с 10,5 до 5,6% ( $p < 0,029$ ) по сравнению с плацебо [Cohen et al., 2003].

Оптимальная продолжительность антикоагулянтной профилактики у пациентов терапевтического стационара неизвестна. Продолжительность терапии должна определяться индивидуально для каждого пациента в зависимости от факторов риска и в среднем должна составлять 10–14 дней.

#### 19.3.2.6. Профилактика венозного тромбозомболизма в онкологии

При онкологических заболеваниях риск ВТЭ повышается в 6 раз. ВТЭ является наиболее частым осложнением у пациентов с онкологическими заболеваниями. Кроме того, нередко ВТЭ может быть первым проявлением опухолевого процесса. Опухоль выявляется примерно у 20% пациентов с ВТЭ [Heit et al., 2002]. Профилактика тромбозомболических осложнений у онкологических больных является важнейшей задачей и не только вследствие высокого риска ВТЭ у данной группы пациентов; у пациентов с опухолевыми заболеваниями диагностика ВТЭ является крайне трудной задачей, а лечение менее эффективно, чем в общей популяции, и связано с высоким риском геморрагических осложнений.

Наибольший риск тромбозомболических осложнений выявляется при аденокарциноме яичников, опухолях мозга, поджелудочной железы, кишечника, желудка, легких, предстательной железы, почек. Однако более точные данные относительно влияния стадии опухоли, ее гистологического типа и методов лечения на риск ВТЭ еще не получены. Повышенный риск ВТЭ у пациентов с опухолями связан с состоянием хронической гиперкоагуляции, пожилым возрастом, травматичностью, большим объемом и длительностью операций, лучевой терапией, большой кровопотерей и переливаниями большого объема кровезамещающих растворов, компрессией венозных сосудов опухолью, инвазией опухолей в сосуды, нерадикально-стью оперативных вмешательств.

Кроме того, риск ВТЭ значительно повышается при применении химиотерапии. Среди всех пациентов с ВТЭ пациенты с онкологическими заболеваниями, проходящие курс химиотерапии, составляют 13% [Heit et al., 2002]. Интересные данные были получены в исследовании M. Levine и соавт. (1994): применение низких доз варфарина (МНО = 1,3–1,9) для профилактики ВТЭ при химиотерапии позволило значительно снизить частоту ВТЭ при отсутствии увеличения геморрагических осложнений. Однако необходимы дальнейшие исследования по изучению возможно-

стей профилактики ВТЭ во время химиотерапии. Риск ВТЭ возрастает у пациентов с постоянными катетерами, используемыми для доставки химиотерапевтического препарата. Однако эффективность применения малых доз варфарина (1 мг/сут при отсутствии мониторинга) и НМГ (далтепарина 5000 ЕД 1 раз в день) для профилактики ВТЭ, связанного с наличием постоянного внутривенного катетера, не была доказана [Reichardt et al., 2002]. Кроме того, вызывает сомнения безопасность бесконтрольного применения низких доз варфарина (1 мг/сут) у пациентов с онкологическими заболеваниями. Среди 95 пациентов, получающих химиотерапию через постоянный центральный катетер и варфарин в дозе 1 мг/сут, у 33% МНО было более 2,0, у 27% — более 3,0, у 7% — более 5,0; геморрагические осложнения наблюдались у 8 пациентов, у 7 из которых выявлялось повышенное МНО [Masci et al., 2003]. Таким образом, рутинная профилактика в этой группе пациентов не показана.

Риск ВТЭ повышается также и при применении гормонотерапии. При приеме тамоксифена для лечения рака молочной железы риск ВТЭ повышается в 2–5 раз [Lee et al., 2003]. Особенно риск ВТЭ повышается у пациенток в постменопаузе и при одновременном применении химиотерапии. При использовании ингибиторов ароматазы для лечения рака молочной железы риск ВТЭ составляет примерно половину от такового при использовании тамоксифена [Bonnetterre et al., 2000].

У пациентов с онкологическими заболеваниями риск ТГВ в послеоперационном периоде в 2 раза больше, а фатальной ТЭЛА — в 3 раза больше, чем у пациентов без онкологических заболеваний после аналогичных операций. Кроме того, нередко у пациентов со злокачественными новообразованиями профилактика ВТЭ оказывается неэффективной. Таким образом, пациентам с онкологическими заболеваниями требуется применение антикоагулянтов в более высоких дозах и более длительно (антикоагулянтную терапию после выписки из стационара необходимо продолжать не менее 3 нед.). То же самое относится и к пациентам с онкологическими заболеваниями, находящимся на лечении в терапевтическом стационаре по поводу сопутствующих заболеваний.

Интересно, что при применении НМГ у онкологических больных отмечено повышение выживаемости, не связанное с его антитромботическими свойствами. Эти результаты стали огромным стимулом к изучению противоопухолевой активности НМГ, его влияния на процессы воспаления, ангиогенеза, пролиферации и метастазирования. На сегодняшний день

проводятся дальнейшие исследования о возможности повышения выживаемости у пациентов с онкологическими заболеваниями при применении НМГ и возможности применения антикоагулянтной терапии при отсутствии для нее традиционных показаний.

### **19.3.2.7. Профилактика тромбозмблических осложнений во время беременности**

Подход к назначению антикоагулянтной терапии во время беременности должен быть индивидуальным и зависит от наличия у пациентки генетических форм тромбофилии и АФС, а также тромбозмблических осложнений в анамнезе (единичный эпизод или рецидивы ВТЭ, ВТЭ, связанный с временными факторами риска, или идиопатическая ВТЭ).

**Пациентки с эпизодом ВТЭ в анамнезе.** Женщины с эпизодом венозных тромбозмблических осложнений в анамнезе представляют группу высокого риска в отношении рецидива ВТЭ во время беременности. Согласно исследованию L. Tengborn и соавт. (1989), рецидив ВТЭ при беременности наблюдается в 13% случаев. Эти данные свидетельствуют о необходимости назначения антикоагулянтов при ВТЭ в анамнезе в течение всей беременности и в послеродовом периоде. Однако в более позднем проспективном исследовании Brill-Edwards and Ginsberg (2000) было показано, что у 125 женщин с единственным эпизодом ВТЭ в прошлом при отсутствии антикоагулянтной профилактики во время беременности (антикоагулянты назначались только в послеродовом периоде в течение 4–6 нед.) частота рецидивов ВТЭ составила 2,4%. Анализ на тромбофилии был проведен у 95 женщин. Интересно, что у пациенток при отсутствии тромбофилий, у которых эпизод ВТЭ был связан с временными факторами риска, рецидивов ВТЭ во время беременности не наблюдалось, в то время как у пациенток с тромбофилиями и с идиопатической ВТЭ в анамнезе частота рецидивов составила 5,9%. Таким образом, вопрос о необходимости антикоагулянтной профилактики во время беременности у женщин при отсутствии тромбофилий и при предшествующем эпизоде ВТЭ, связанном с временными факторами риска, остается до конца не решенным. Однако при выявлении тромбофилий антикоагулянтная профилактика во время беременности является обязательной.

В табл. 19.6 отражены рекомендации по антитромботической профилактике у беременных в ВТЭ в анамнезе, которые применяются в разных странах и нередко значительно отличаются друг от друга.

Таблица 19.6

## Рекомендации по анти тромботической профилактике у беременных с перенесенным ранее ВТЭ [Bick et al., 2006]

Анамнез	США	Австралия	Германия	Великобритания
Идиопатический ТГВ при наличии других факторов риска тромбозов	НМГ	НМГ	НМГ	НМГ
Идиопатический ТГВ при отсутствии других факторов риска тромбозов	Наблюдение	Возможно применение НМГ	НМГ	НМГ
ТГВ, связанный с временными факторами риска, при наличии других факторов риска тромбозов	НМГ	Возможно применение НМГ	НМГ	НМГ
ТГВ, связанный с временными факторами риска, при отсутствии других факторов риска тромбозов	Наблюдение	Наблюдение	НМГ	НМГ

При решении вопроса о назначении антикоагулянтной профилактики необходим индивидуальный подход к каждой пациентке, с учетом всех факторов риска ВТЭ. Кроме того, при планировании беременности у женщин с эпизодом ВТЭ мы рекомендуем проводить анализ на наличие генетических форм тромбофилии и АФС, что позволяет выработать патогенетически оправданную тактику ведения беременности и предотвратить не только тромбозомболические, но и акушерские осложнения, включая ВУЗРП, синдром потери плода, гестозы, ПОНРП.

При выборе антикоагулянта для профилактики ВТЭ предпочтение следует отдавать НМГ. Возможно также и применение НГ. По данным одного из исследований, НГ в дозе 5000 ЕД каждые 12 ч является эффективным для профилактики ВТЭ у небеременных при наличии высокого риска тромбозомболических осложнений [Collins et al., 1988]. Однако при беременности такая доза НГ может быть недостаточной. Так, имеются данные о преимуществах более интенсивной гепаринотерапии для снижения риска рецидива ВТЭ во время беременности [Dahlman TC, 1993]. Поэтому при беременности рекомендуются более высокие дозы НГ: по 10 тыс. ЕД 2 раза в день [Bates et al., 2004]. Однако четких рекомендаций по этому поводу в настоящий момент не имеется в связи с отсутствием сравнительных исследований по эффективности различных доз НГ для профилактики ВТЭ во время беременности.

*Рекомендации по антикоагулянтной терапии во время беременности у пациенток с тромбозомболическими осложнениями в анамнезе [Bates et al., 2004]*

- ◆ При наличии одного эпизода ВТЭ в анамнезе, связанного с временными факторами риска, при отсутствии тромбофилий рекомендуется применение антикоагулянтов только в послеродовом периоде. При наличии дополнитель-

ных факторов риска тромбозомболических осложнений (например, ожирения) или если эпизод ВТЭ произошел на фоне приема ОК, рекомендуется применение антикоагулянтов во время беременности и в послеродовом периоде.

- ◆ У пациенток с единственным идиопатическим ВТЭ в анамнезе, не получающих длительную антикоагулянтную профилактику, рекомендуется применение НМГ или НГ (низкие или средние дозы)\* во время беременности и в послеродовом периоде или наблюдение во время беременности и антикоагулянтная профилактика только в послеродовом периоде.
- ◆ У пациенток с единственным эпизодом ВТЭ при наличии тромбофилии или тромбозомболических осложнений в семейном анамнезе (что может свидетельствовать о еще не открытой генетической предрасположенности к тромбозам), не получающих длительную антикоагулянтную профилактику, рекомендуется применение НМГ или НГ (низкие или средние дозы) во время беременности и в послеродовом периоде.
- ◆ У пациенток с эпизодом ВТЭ в анамнезе при наличии генетических форм тромбофилии (в частности, дефицита анти тромбина III, гомо или гетерозиготных форм мутаций протромбина G20210A, FV Leiden) рекомендуется антикоагулянтная профилактика с применением средних доз НМГ или НГ.
- ◆ При наличии двух и более эпизодов ВТЭ в анамнезе у пациенток, получающих постоянную антикоагулянтную терапию, рекомендуется применение высоких доз НГ или НМГ в течение беременности и в послеродовом периоде с последующим продолжением длительной антикоагулянтной терапии.

- ◆ У всех женщин с ВТЭ в анамнезе в дородовом периоде и во время родов рекомендуется ношение эластических чулок.
- ◆ У женщин с ВТЭ в семейном или личном анамнезе мы рекомендуем проводить исследования на наличие генетических форм тромбофилии и АФС. У пациенток с АФС патогенетически оправданным является назначение низких доз аспирина (75–150 мг/сут).

**Тромбоземболические осложнения во время беременности у женщин с генетическими формами тромбофилии.** Развитие тромбоземболических осложнений во время беременности примерно в 50% случаев обусловлено генетическими тромбофилиями [Greer I.A., 1999]. Целый ряд исследований, как зарубежных, так и наших собственных, свидетельствует о связи генетических форм тромбофилии и АФС с тромбоземболическими осложнениями во время беременности. По данным ретроспективного исследования McColl и соавт. (1999), включавшего 72 тыс. женщин, было показано, что если в общей популяции риск ВТЭ во время беременности составляет 1:1000 женщин, то при наличии мутации FV Leiden риск ВТЭ при беременности составляет 1:437, у женщин с дефицитом протеина С — 1:113, с первым типом дефицита антитромбина III — 1:2,8, со вторым типом дефицита АТ III — 1:4,2. Сходные данные были получены в исследовании случай—контроль A. Gerhardt и соавт. (2000): относительный риск тромбоземболических осложнений во время беременности составил 1:200 при наличии гетерозиготной мутации протромбина G20210A, а при наличии одновременно гетерозиготных мутаций протромбина и FV Leiden — 4,6:100. Таким образом, абсолютный риск тромбоземболических осложнений во время беременности особенно высок у пациенток с гомозиготной формой мутации FV Leiden (9–16%), при наличии одновременно гетерозиготных форм мутации FV Leiden и протромбина (4%) и у пациенток с дефицитом АТ III. У пациенток с данными формами тромбофилии и при отсутствии ВТЭ в анамнезе рекомендуется активная профилактика во время беременности и в послеродовом периоде. Согласно рекомендациям, разработанным на VII Конференции АССР, у пациентов с другими формами тромбофилии при отсутствии ВТЭ в анамнезе возможна как активная профилактика с применением низких доз НГ или НМГ, так и клиническое наблюдение во время беременности и антикоагулянтная профилактика в послеродовом периоде [Bates et al., 2004]. Однако учитывая роль тромбофилий не только в патогенезе тромбозем-

болических осложнений во время беременности, но и их участие в формировании целого ряда акушерских осложнений, мы рекомендуем активную профилактику в течение всего гестационного периода.

**Генетические тромбофилии, АФС и осложнения беременности.** Исследования последних лет свидетельствуют о четкой связи тромбофилий с такими осложнениями беременности, как синдром потери плода, ВУЗРП, внутриутробная гибель плода, ПОНРП, тяжелые формы гестоза. На сегодняшний день накопилось большое количество ретроспективных исследований, когортных исследований, исследований по типу случай—контроль, сообщающих о связи различных форм тромбофилии и акушерских осложнений. В качестве примера приведем несколько исследований с наибольшим уровнем доказательности. По данным метаанализа 31 исследования, обнаружена четкая связь между генетическими формами тромбофилии и синдромом потери плода [Rey et al., 2003]. При наличии гетерозиготной формы мутации FV Leiden риск потери плода до 13 нед. беременности возрастает в 2 раза (95% ДИ, 1,13–3,58), а риск потери плода при сроке более 19 нед. беременности увеличивается в 3,26 раза (95% ДИ, 1,82–5,83). При наличии гетерозиготной формы мутации протромбина G20210A риск синдрома потери плода на ранних и на поздних сроках беременности повышается соответственно в 2,3 раза, а у пациенток с дефицитом протеина S риск синдрома потери плода увеличивается более чем в 7 раз. Систематический обзор и метаанализ Z. Alferovic и соавт. (2002) свидетельствуют о роли мутации FV Leiden, протромбина, МТНFR C677T, дефицита протеинов С и S в патогенезе гестозов. Важно отметить, что знание молекулярных механизмов патогенеза акушерских осложнений позволяет разработать эффективные патогенетически обоснованные методы их профилактики. Так, у пациенток с гомозиготной мутацией МТНFR C677T, не получающих фолиевую кислоту, риск ВУЗРП возрастает более чем в 12 раз, а в группе женщин, получавших фолиевую кислоту, не было выявлено различий в частоте ВУЗРП у пациенток с гомозиготной мутацией МТНFR C677T и у пациенток, не имеющих данную мутацию [Infante-Rivard et al., 2002].

Пациентки с циркуляцией АФА составляют группу риска как в отношении тромбоземболических, так и акушерских осложнений. В двух рандомизированных исследованиях было показано преимущество комбинированной терапии аспирином и гепарином перед терапией только аспирином для профилактики

синдрома потери плода [Rai et al., 1997; Kutteh et al., 1996]. У пациенток с высоким титром АФА даже при отсутствии у них в анамнезе акушерских осложнений во время беременности рекомендуется применение НГ или НМГ (особенно у пациенток с ВТЭ в анамнезе, получающих постоянную антикоагулянтную терапию). При бессимптомной циркуляции АФА в связи с повышенным риском как акушерских, так и тромбоэмболических осложнений также рекомендуется антикоагулянтная терапия.

**Рекомендации по ведению беременности у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС.** Женщинам с синдромом потери плода (три и более случая), при потере плода на поздних сроках беременности, женщинам с тяжелыми формами гестоза, внутриутробной гибелью плода, ПОНРП показано исследование на генетические формы тромбофилии и АФС.

При циркуляции АФА и наличии в анамнезе синдрома потери плода на ранних сроках беременности (два и более случая), одной или более потери плода на поздних сроках, ПОНРП, ВУЗРП, тяжелых форм гестоза во время беременности рекомендуется прием аспирина и НГ в низких или средних дозах (предпочтительно НМГ). Это позволяет проводить профилактику не только тромбоэмболий, но и акушерских осложнений. Применение антикоагулянтов рекомендовано также и в послеродовом периоде.

При мутации МТНFR С677Т (особенно при наличии ее гомозиготной формы) на этапе планирования беременности и в течение всей беременности рекомендуется прием больших доз фолиевой кислоты (4 мг/сут).

Пациентки с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе обычно получают длительную антикоагулянтную терапию варфарином вследствие высокого риска рецидива. Во время беременности таким пациенткам показано назначение аспирина в сочетании с НГ или, предпочтительнее, с НМГ и возобновление длительного применения антикоагулянтов в послеродовом периоде.

Пациентки с циркуляцией АФА при отсутствии клинических проявлений представляют группы высокого риска в отношении как тромбоэмболических осложнений во время беременности, так и акушерских осложнений. Согласно последним рекомендациям по антитромботической терапии, во время беременности возможно 2 подхода к ведению таких пациенток: наблюдение или активная профилактика [Bates et al., 2004]. Вследствие высокого риска осложнений у таких

пациенток, мы рекомендуем активную профилактику с применением НГ или НМГ в сочетании с низкими дозами аспирина (75–150 мг/сут) в течение беременности.

### **19.3.2.8. Рекомендации по профилактике венозного тромбоэмболизма при операции кесарева сечения, в период родов и в послеродовом периоде**

Антикоагулянтную профилактику в послеродовом периоде должны получать все женщины с тромбофилиями, ВТЭ в личном или семейном анамнезе, а также при наличии других факторов риска.

Низкомолекулярный гепарин следует отменять за сутки до операции кесарева сечения или с момента начала родовой деятельности.

Прием НГ или НМГ следует возобновить через 6–8 ч после родов.

При наличии ВТЭ в анамнезе или у женщин с тромбофилией прием антикоагулянтов нужно продолжать не менее 6 нед. после родов.

Прием варфарина можно начать через 24–48 ч после родоразрешения в сочетании с прямыми антикоагулянтами. Прием гепарина можно прекратить при достижении МНО > 2 в течение 48 ч.

У других пациенток прием НМГ следует продолжать не менее 5 дней после родов (оптимально 7–10 дней).

Чтобы выбрать наиболее эффективный и безопасный метод антитромботической профилактики или терапии, следует учитывать разные группы риска:

#### **Группа высокого риска**

- ◆ Генетическая тромбофилия:
  - дефицит антитромбина III;
  - дефицит протеина С;
  - дефицит протеина S;
  - резистентность к APC / FV Leiden.
- ◆ Антифосфолипидный синдром\*:
  - волчаночный антикоагулянт и/или высокие титры антифосфолипидных антител;
  - высокие титры антител к кофакторам (анти-β<sub>2</sub>-GPI, протромбин, аннексин и др.).
- ◆ Рецидивирующие тромбозы в анамнезе.
- ◆ Тромбоэмболические осложнения в течение настоящей беременности.

Пациентки этой группы будут вступать в роды, получая антенатальную профилактику в том или ином виде: она должна продолжаться в родах и/или при оперативном родоразрешении в следующих дозах:

- ◆ НГ 10 тыс. ЕД/сут п/к (2 раза в день);
- ◆ НМГ:
  - а) фраксипарин 150 ICU/кг (0,3 мл) 1 раз в день подкожно;
  - б) эноксапарин 40 мг ежедневно;
  - в) фрагмин 5000 ЕД ежедневно.

У этой группы пациенток требуется продолжать терапию гепарином или переходить на варфарин на первой неделе после родов и проводить антикоагулянтную терапию в течение 6 нед. после родов.

Терапия в родах не является абсолютным противопоказанием для региональной анестезии. Введение эпидурального катетера или спинального анестетика должно проводиться не менее чем 4–6 ч спустя после очередной подкожной инъекции.

**Лабораторные тесты:** АЧТВ, ПИ, ТВ — все показатели времени коагуляции должны быть в пределах нормы. Анализ на анти-Ха-активность гепарина должен быть менее 0,2 МЕ/мл в течение 2 нед., предшествующих родам/операции кесарева сечения, если нет возможности провести этот тест urgently.

**Группа среднего риска.** Один эпизод тромбоемболизма в анамнезе при условии:

- а) дополнительные факторы риска отсутствуют;
- б) нет семейного анамнеза.

Эти пациентки могут получать 75 мг аспирина в день в антенатальном периоде во II триместре вплоть до середины III триместра. В родах или перед кесаревым сечением могут быть назначены:

- ◆ гепарин 7500 ЕД;
- ◆ фраксипарин 150 ICU/кг (0,3 мл) 1 раз в день п/к;
- ◆ эноксапарин 40 мг в день;
- ◆ фрагмин 5000 ЕД в день.

Эпидуральную или спинальную анестезию начинают за 2 ч до начала введения гепарина или как можно позже после первой подкожной инъекции, при этом:

- ◆ нет необходимости анализа анти-Ха-активности;
- ◆ коагуляционные скрининговые тесты желательны;
- ◆ время кровотечения (менее 10 мин) должно определяться анестезиологом для того, чтобы убедиться в нормальном взаимодействии тромбоцит/сосуд, однако обычно не требуется и не проводится.

Антикоагулянтная терапия продолжается в течение 6 нед. послеродового периода. Перевод на варфарин осуществляется в течение первой недели.

**Группа низкого риска.** Эту группу составляют женщины, у которых нет семейного или личного

анамнеза ВТЭ, но присутствуют следующие факторы риска:

- ◆ кесарево сечение;
- ◆ возраст более 35 лет;
- ◆ продолжительная иммобилизация по разным причинам (токолиз и др.);
- ◆ тяжелый гестоз.

Этим женщинам назначается: НГ 7500 ЕД, или фраксипарин 0,3 мл, или эноксапарин 40 мг в день, или фрагмин 5000 ЕД в день, когда они вступают в роды или перед элективным родоразрешением.

При оперативном родоразрешении в некоторых случаях возможна повышенная кровоточивость. Вероятно, это связано с тем, что:

- ◆ во-первых, не учитывается потенцирующий эффект других препаратов, назначаемых накануне и во время операции (седативные препараты, низкомолекулярные декстраны, вводимые внутривенно капельно во время операции, и др.);
- ◆ во-вторых, не учитывается возможный эффект НМГ на функцию тромбоцитов, которая на фоне длительной профилактики снижается, вероятно, как в результате снижения уровня образуемого тромбина, который является агонистом тромбоцитов, так и в результате усиления эффектов простаглицина;
- ◆ в-третьих, не выявляются подострые формы ДВС-синдрома накануне и в процессе родов/кесарева сечения.

Исходя из собственного опыта, мы считаем, что при длительной тромбопрофилактике НМГ необходимо учитывать вышеперечисленные возможные причины повышенной кровоточивости во время хирургического вмешательства. С этой целью желательно выполнять исследования анти-Ха-активности накануне оперативного родоразрешения, а также избегать применения препаратов, потенцирующих эффект НМГ. К сожалению, не во всех лабораториях есть возможность выполнять это исследование. Как правило, эти исследования проводят после набора группы проб, что отдалает результаты исследования на неделю и более. В связи с этим имеет смысл отменять НМГ за сутки до планируемой операции кесарева сечения, снижая дозу последней инъекции НМГ до операции.

Проведенные нами исследования позволяют сделать ряд выводов относительно профилактики тромбоемболических осложнений у пациенток с АФС и генетическими формами тромбофилии [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003].



1. Послеродовый и послеоперационный период (после операции кесарева сечения) у родильниц с АФС и/или наличием одного или нескольких скрытых дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозу, представляет повышенный риск развития тромбоемболических осложнений в виду интенсификации внутрисосудистой свертывания крови.
2. У родильниц с АФС и/или генетическими формами тромбофилии патогенетически обоснованное применение низкомолекулярных гепаринов позволяет предотвратить развитие тромбоемболических осложнений.
3. Дородовое и дооперационное определение маркеров тромбофилии (ТАТ, F1+2, D-димер) позволяет, как в случаях приобретенной тромбофилии (АФС), так и генетических форм тромбофилии, оценить истинный тромбогенный потенциал при отсутствии его клинических ориентиров, что способствует дифференцированному подходу к послеродовому/послеоперационному назначению НМГ.
4. У пациенток, получавших терапию НМГ в течение всей беременности, отмена препарата за сутки до предполагаемой операции кесарева сечения, а также оценка состояния системы гемостаза с целью выявления либо коагулопатии потребления, либо гипокоагуляции, обусловленной передозировкой, позволяют избежать интраоперационных геморрагических осложнений.
5. У беременных с АФС, получавших длительную терапию кортикостероидами во время беременности с целью ее пролонгирования, накануне родоразрешения наблюдаются достоверно более выраженные нарушения в системе гемостаза: у 100% — повышение концентрации ТАТ, F1+2, D-димера, а у 20% — декомпенсация гемостаза и возникновение коагулопатии потребления.
6. Дородовое дооперационное выявление признаков коагулопатии или тромбоцитопатии потребления у больных с гестозами, привычным невынашиванием в сочетании с АФС или генетической формой тромбофилии является противопоказанием для дородового или дооперационного назначения НМГ в связи с возможными интраоперационными геморрагическими осложнениями.
7. Важнейшим условием профилактики послеродовых/послеоперационных тромбоемболических осложнений у родильниц с АФС и/или генетическими формами тромбофилии является дородовое/дооперационное исследование системы гемостаза с определением маркеров тромбофилии: ТАТ, D-димера, растворимого фибрина, позволяющих оценить тромбогенный потенциал.
8. Назначение препаратов, потенцирующих эффект НМГ (антиагреганты, декстраны, седативные препараты, но-шпа и др.), накануне родов или кесарева сечения может стать причиной геморрагических осложнений.
9. Если НМГ применялся в течение всей беременности, необходима его отмена за сутки до планового кесарева сечения или с началом родовой деятельности с возобновлением профилактики тромбоемболических осложнений в послеродовом/послеоперационном периоде спустя 6–8 ч в дозе 150 ICU/кг (0,3–0,6 мл) (для фраксипарина) в течение 10–14 дней.
10. Одновременно показано исследование системы гемостаза с целью выявления признаков коагулопатии потребления накануне родоразрешения, особенно у пациенток с АФС, получавших во время беременности длительную кортикостероидную терапию с целью пролонгирования беременности. При выявлении коагулопатии потребления показана заместительная терапия свежзамороженной плазмой, а антикоагулянтная профилактика НМГ фраксипарином — только в послеродовом /послеоперационном периоде.
11. У родильниц с сочетанными формами тромбофилии (АФС и генетические формы, предрасполагающие к тромбозу, или мультигенные формы) показана длительная противотромботическая профилактика НМГ фраксипарином в течение 6 нед. с последующим переходом на длительное применение варфарина в дозе, поддерживающей МНО в пределах 2,0–3,0.

## Литература

- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.
- Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A. et al. Randomized doubleblind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism

after high-risk abdominal surgery: the PEGASUS Study [abstract] // *Blood*. — 2003. — V. 102. — P. 15a.

*Agnelli G., Prandoni P., Santamaria M.G. et al.* Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — V. 345. — P. 165–169.

*Alferivic Z., Roberts D., Martlew V.* How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome // *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2002. — V. 101. — P. 6–14.

*Anderson D.R., Ginsberg J.S., Burrows R. et al.* Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: a need for concern at the time of delivery // *J. Thromb. Haemost.* — 1991. — V. 63. — P. 248–250.

*Aschwanden M., Labs K.H., Engel H. et al.* Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism // *J. Thromb. Haemost.* — 2001. — V. 85. — P. 42–46.

*Baglin T., Luddington R., Brown K., Baglin C.* Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study // *Lancet*. — 2003. — V. 362 (9383). — P. 523–526.

*Barritt D.W., Jordan S.C.* Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial // *Lancet*. — 1960. — V. 1. — P. 1309–1312.

*Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J., Ginsberg J.S.* Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 627S–644S.

*Becherucci A., Bagilet D., Marenghini J. et al.* Effect of topical and oral diclofenac on superficial thrombophlebitis caused by intravenous infusion // *Med. Clin. (Barc.)*. — 2000. — V. 114. — P. 371–373.

*Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. et al.* Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 346. — P. 975–980.

*Bergqvist D., Burmark U.S., Flordal P.A. et al.* Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients // *Brit. J. Surg.* — 1995. — V. 82. — P. 496–501.

*Beyth R.J., Quinn L.M., Landefeld C.S.* Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin // *Amer. J. Med.* — 1998. — V. 105 (2). — P. 91–99.

*Bick R.L.* Proficient and cost-effective approaches for the prevention and treatment of venous thrombosis and

hromboembolism // *Drugs*. — 2000. — V. 60. — P. 575–595.

*Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R.* Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. — UK: Cambridge University press, 2006. — 604 p.

*Blomback M., Bremme K., Hellgren M. et al.* Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, «Fragmin» (dalteparin), during pregnancy: longitudinal safety study // *Blood. Coagul. Fibrinolysis*. — 1998. — V. 9. — P. 1–9.

*Bonnerterre J., Thurlimann B., Robertson J.F. et al.* Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — V. 18 (22). — P. 3748–3757.

*Brandjes D.P., Heijboer H., Buller H.R. et al.* Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — V. 327. — P. 1485–1489.

*Brill-Edwards P., Ginsberg J.S.* For the Recurrence Of Clot In This Pregnancy (ROCIT) Study Group. Safety of withholding antepartum heparin in women with a previous episode of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 343. — P. 1439–1444.

*Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D. et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 401S–428S.

*Chamberlain G., Brown J.C.* Gynecologic laparoscopy: the report of a working party in a confidential enquiry of gynaecological laparoscopy. — London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 1978.

*Charbonnier B.A., Fiessinger J.N., Banga J.D. et al.* Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group // *J. Thromb. Haemost.* — 1998. — V. 79 (5). — P. 897–901.

CLASP Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of reeclampsia among 9,364 pregnant women // *Lancet*. — 1994. — V. 343. — P. 619–629.

*Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S. et al.* Fondaparinux for the prevention of VTE in acutely ill medical patients [abstract] // *Blood*. — 2003. — V. 102. — P. 15a.

*Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S. et al.* Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by

perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — V. 318. — P. 1162–1173.

*Cosgrove R.H., Zacharski L.R., Racine E., Andersen J.C.* Improved cancer mortality with low-molecular-weight heparin treatment: a review of the evidence // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2002. — V. 28 (1). — P. 79–87.

*Crowther M.A., Ginsberg J.B., Kearon C. et al.* A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — V. 159. — P. 46–48.

*Crowther M.A., Ginsberg J.S., Julian J. et al.* A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 349. — P. 1133–1138.

*Dahlman T.C.* Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — V. 168. — P. 1265–1270.

*DeBernardo R.L. Jr., Perkins R.B., Littell R.D. et al.* Low-molecular-weight heparin (dalteparin) in women with gynecologic malignancy // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — V. 105 (5, Pt. 1). — P. 1006–1011.

*Decousus H., Leizorovicz A., Parent F. et al.* A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 338 (7). — P. 409–415.

*Dolovich L., Ginsberg J.S., Douketis J.D. et al.* A meta-analysis comparing low molecular weight heparins to unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — V. 160. — P. 181–188.

*Douketis J.D., Kearon C., Bates S. et al.* Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism // *JAMA.* — 1998. — V. 279. — P. 458–462.

*Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. et al.* D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism // *J.A.M.A.* — 2003. — V. 290 (8). — P. 1071–1074.

*Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al.* Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 338S–400S.

*Gerhardt A., Scharf R.E., Beckman M.W. et al.* Prothrombin and factor V mutations in women with thrombosis during pregnancy and the puerperium // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 342. — P. 374–380.

*Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L. et al.* Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion // *Lancet.* — 1993. — V. 341 (8844). — P. 507–511.

*Goldhaber S.Z., Meyerovitz M.F., Green D. et al.* Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis // *Amer. J. Med.* — 1990. — V. 88. — P. 235–240.

*Gould M.K., Dembitzer A.D., Doyle R.L. et al.* Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — V. 130. — P. 800–809.

*Graor R.A., Stewart J.H., Lotke P.A. et al.* RD heparin (ardeparin sodium) vs aspirin to prevent deep venous thrombosis after hip or knee replacement surgery [abstract] // *Chest.* — 1992. — V. 102. — P. 118S.

*Grassi C.J., Swan T.L., Cardella J.F. et al.* Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for percutaneous permanent inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2003. — V. 14 (9, Pt. 2). — P. S271–S275.

*Greer I.A.* Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues // *Lancet.* — 1999. — V. 353. — P. 1258–1265.

*Harris T., Meek S.* When should we thrombolysate patients with pulmonary embolism? A systematic review of the literature // *Emerg. Med. J.* — 2005. — V. 22 (11). — P. 766–771.

*Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M. et al.* Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — V. 162. — P. 1245–1248.

*Hirsh J.* Guidelines for antithrombotic therapy. — 5<sup>th</sup> ed. — London: BC Decker Inc. Hamilton, 2005. — 121 p.

*Hommes D.W., Bura A., Mazzolai L. et al.* Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — V. 116. — P. 279–284.

*Horlocker T.T., Heit J.A.* Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management // *Anesth. Analg.* — 1997. — V. 85. — P. 874–885.

- Horlocker T.T., Wedel D.J., Benzon H. et al.* Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation) // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 2003. — V. 28. — P. 172-197.
- Hull R., Delmore T., Genton E. et al.* Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 1979. — V. 301. — P. 855-858.
- Hull R.D., Raskob G.E., Rosenbloom D. et al.* Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — V. 322. — P. 1260-1264.
- Imperiale T.F., Petrusis A.S.* A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of pregnancy-induced hypertensive disease // *JAMA.* — 1991. — V. 266. — P. 260-264.
- Infante-Rivard C., Rivard G.E., Wagner V.Y.H. et al.* Absence of association of thrombophilic polymorphism with intrauterine growth restriction // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 347. — P. 19-25.
- Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al.* Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1997. — V. 30 (5). — P. 1165-1171.
- Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al.* Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism // *Heart.* — 1997. — V. 77 (4). — P. 346-349.
- Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al.* A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — V. 340. — P. 901-907.
- Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M.J. et al.* Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 349. — P. 631-639.
- Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al.* Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 347 (15). — P. 1143-1150.
- Kovacs M.J., Rodger M., Anderson D.R. et al.* Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism: a randomized, double-blind, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — V. 138. — P. 714-719.
- Kunieda T.* Antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension // *Intern. Med.* — 1996. — V. 35 (11). — P. 842-843.
- Kutteh W.H.* Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — V. 174. — P. 1584-1589.
- Lagerstedt C.I., Olsson C.G., Fagher B.O. et al.* Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis // *Lancet.* — 1985. — V. 2. — P. 515-518.
- Lee A.Y., Levine M.N.* Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes // *Circulation.* — 2003. — V. 107. — P. I-17-I-21.
- Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al.* Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 349. — P. 146-153.
- Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G.G. et al.* A randomized placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in 3706 acutely ill medical patients: the PREVENT medical thromboprophylaxis study [abstract] // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — V. 1 (Suppl.). — P. OC396.
- Lepercq J., Conard J., Borel-Derlon A. et al.* Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 2001. — V. 108. — P. 1134-1140.
- Levine M., Hirsh J., Gent M. et al.* Double-blind randomized trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer // *Lancet.* — 1994. — V. 343. — P. 886-889.
- Marchetti M., Pistorio A., Barone M. et al.* Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis // *Amer. J. Med.* — 2001. — V. 111 (2). — P. 130-139.
- Masci G., Magagnoli M., Zucali P.A. et al.* Minidose warfarin prophylaxis for catheter-associated thrombosis in cancer patients: can it be safely associated with fluorouracil-based chemotherapy? // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — V. 21. — P. 736-739.
- Mayer E., Klepetko W.* Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* — 2006. — V. 3 (7). — P. 589-593.
- McCull M., Ramsay J.E., Tait R.C. et al.* Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* — 1997. — V. 8. — P. 1183-1188.

- Muir J.M., Hirsh J., Weitz J.I. et al. A histomorphometric comparison of the effects of heparin and low-molecular-weight heparin on cancellous bone in rats // *Blood*. — 1997. — V. 89. — P. 3236–3242.
- Murin S., Romano P.S., White R.H. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism // *J. Thromb. Haemost.* — 2002. — V. 88 (3). — P. 407–414.
- Neudecker J., Sauerland S., Neugebauer E. et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery // *Surg. Endosc.* — 2002. — V. 16 (7). — P. 1121–1143.
- Newman D.H., Greenwald I., Callaway C.W. Cardiac arrest and the role of thrombolytic agents // *Ann. Emerg. Med.* — 2000. — V. 35 (5). — P. 472–480.
- Nicolaidis A.N., Arcelus J., Belcaro G. et al. Prevention of venous thromboembolism. European Consensus Statement, 1–5 November 1991, developed at Oakley Court Hotel, Windsor, UK // *Int. Angiol.* — 1992. — V. 11 (3). — P. 151–159.
- Ouriel K., Gray B., Clair D.G. et al. Complications associated with the use of urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter-directed peripheral arterial and venous thrombolysis // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2000. — V. 11. — P. 295–298.
- Partsch H., Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin // *J. Vasc. Surg.* — 2000. — V. 32. — P. 861–869.
- Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350 (22). — P. 2257–2264.
- Petrakis I.E., Katsamouris A., Kafassis E. et al. Two different therapeutic modalities in the treatment of the upper extremity deep vein thrombosis: preliminary investigation with 20 case reports // *Int. J. Angiol.* — 2000. — V. 9. — P. 46–50.
- Prandoni P. Below-knee compression stockings for prevention of the post-thrombotic syndrome: a randomized study [abstract] // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* — 2002. — V. 32 (Suppl. 2). — P. 72.
- Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — V. 125. — P. 1–7.
- Prandoni P., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — V. 137. — P. 955–960.
- Rai R., Cohen H., Dave M. et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) // *BMJ*. — 1997. — V. 314. — P. 253–257.
- Raschke R., Hirsh J., Guidry J.R. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin // *Ann. intern. Med.* — 2003. — V. 138 (9). — P. 720–723.
- Reichardt P., Kretzschmar A., Biakhov M. et al. A phase III double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of daily low-molecular-weight heparin (dalteparin sodium, Fragmin) in preventing catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters [abstract] // *Clin. Oncol.* — 2002. — V. 21 (abstract 1474).
- Rey E., Kahn S.R., David M. et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis // *Lancet*. — 2003. — V. 361. — P. 901–908.
- Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E. et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348. — P. 1425–1434.
- Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — V. 341. — P. 793–800.
- Schulman S., Rhedin A.S., Lindmarker P. et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: Duration of Anticoagulation Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — V. 332. — P. 1661–1665.
- Tengborn L. Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium: is there a need for thromboprophylaxis? // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — V. 160. — P. 90–94.
- The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337. — P. 657–662.
- van der Heijden J.F., Hutten B.A., Buller H.R. et al. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — V. (4). — CD002001.
- von Tempelhoff G.F., Heilmann L. Antithrombotic therapy in gynecologic surgery and gynecologic oncology // *Hematol. Oncol. Clin. N. Amer.* — 2000. — V. 14 (5). — P. 1151–1169.

Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials // *Circulation*. — 2004. — V. 110 (6). — P. 744–749.

Wells P.S., Forgie M.A., Simms M. et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — V. 163 (8). — P. 917–920.

акusher-lib.ru

# **ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА И С ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ**

Среди всех причин материнской смертности от экстрагенитальных заболеваний пороки сердца различной этиологии составляют 15–20%, и удельный вес этой патологии в структуре материнской смертности продолжает оставаться высоким [Thilen et al., 1997; Wooley et al., 1992]. Во многом это обусловлено успехами кардиохирургии: все больше женщин с оперированным сердцем достигают детородного возраста. В 20% случаев беременность у пациенток с заболеваниями клапанов сердца связана с осложнениями со стороны плода [Siu et al., 2001]. В настоящее время отмечается тенденция к снижению частоты ревматизма, таким образом на первый план выходят пациентки с врожденными пороками сердца. Соотношение пациенток с приобретенными и с врожденными пороками сердца составляет 1:3.

## **20.1. Патогенез тромбоэмболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца при беременности**

Тромбоэмболические осложнения являются основной причиной смертности у пациенток с патологией клапанов сердца. Даже при физиологической беременности риск тромбоэмболий возрастает в 5–6 раз в связи с развитием физиологической гиперкоагуляции вследствие увеличения почти на 200% факторов свертывания крови при подавлении функций антикоагулянтной системы, замедлением скорости кровотока в нижних конечностях в условиях компрессии вен бе-

ременной маткой и вследствие снижения тонуса сосудистой стенки в условиях гормональной перестройки организма во время беременности. Кроме того, при беременности создается дополнительная нагрузка на сердце и, следовательно, на пораженный клапан вследствие увеличения работы сердца, сердечного выброса и ОЦК. К середине III триместра ОЦК увеличивается на 50%; во II и III триместре значительно увеличивается сердечный выброс, достигая максимума (150% от исходного) к 24-й неделе беременности. Увеличение сердечного выброса и ЧСС (в среднем на 10–20 ударов в минуту) неблагоприятно сказывается на состоянии гемодинамики в условиях стенотических пороков сердца. В III триместре активно происходят структурные изменения в сердце: развивается гипертрофия миокарда, наблюдается увеличение камер сердца. Под влиянием эстрогенов, пролактина, простагландинов снижается периферическое сопротивление сосудов, что приводит к снижению систолического АД на 3–5 мм рт. ст. и диастолического АД на 5–10 мм рт. ст. Снижение сосудистого сопротивления играет благоприятную роль при заболеваниях клапанов сердца, сопровождающихся их недостаточностью. Во время родов ударный объем сердца возрастает еще на 45%; ОЦК возвращается к норме примерно через 6 нед. после родоразрешения. Таким образом, наиболее критическими периодами у беременных с заболеваниями клапанов сердца являются начало II триместра, период родов и ближайший послеродовой период.

Патогенез тромбофилии у больных с заболеваниями клапанов сердца мультифакторный. В качестве



субстрата тромбоза могут служить кальцифицированные и дезэндотелизированные клапаны сами по себе, гетеротопные и ксенотопные ткани, искусственные материалы клапана и шовный материал, изменение внутрисердечной гемодинамики (стаз и турбулентность). Повреждение перивальвулярных тканей и протезный материал способствуют контактной активации коагуляционного каскада, что приводит к повышению тромбинообразования и активации тромбоцитов. Кроме того, избыточные количества тромбина могут также формироваться на мембранах активированных тромбоцитов (через образование протромбиназного комплекса, который ускоряет образование тромбина в среднем в 278 тыс. раз) после их адгезии и активации на поверхности протеза. Тромбин, в свою очередь, является одним из мощных активаторов тромбоцитов в артериальном кровотоке, помимо того что обуславливает образование фибриновых сгустков. Таким образом, ингибирование как коагуляционного каскада, так и тромбоцитов представляется оптимальным для обеспечения максимального антитромботического эффекта у пациентов с протезированными клапанами сердца.

Стаз и сниженный кровоток (в ушке левого предсердия при фибрилляции предсердий или вследствие снижения сердечного выброса при дисфункции левого желудочка) также способствуют образованию фибрина. Однако наиболее тромбогенным субстратом является сам тромб, особенно «свежая» поверхность тромба, содержащая тромбин, адсорбированный на фибрине. Свежие тромбы вскоре после операции по протезированию клапанов являются основной причиной высокого риска тромбоэмболизма.

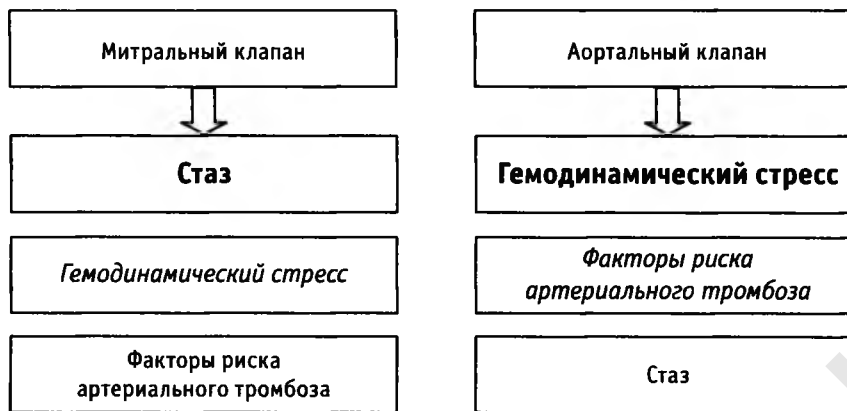
Интересно, что патогенез тромботических осложнений у пациентов с заболеваниями клапанов сердца включает одновременно черты артериального и венозного тромбоза. Кроме того, механизм тромбообразования отличается в зависимости от того, какой клапан поражен (рис. 20.1). При заболеваниях митрального клапана, как и после его протезирования, риск тромбоэмболических осложнений превышает таковой при протезах или заболеваниях аортального клапана. При заболеваниях аортального клапана или при наличии его протеза изменяется внутрисердечная гемодинамика, увеличивается турбулентность кровотока, что приводит к постоянной активации тромбоцитарного звена гемостаза. При наличии заболеваний или патологических процессов, сопровождающихся активацией эндотелия (атеросклероз, воспаление, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия), создаются

условия для дальнейшей активации тромбоцитов, их адгезии и формирования микротромбов.

Уменьшение времени жизни тромбоцитов также указывает на повышенный риск тромбоэмболизма и часто имеет место у пациентов с протезированными клапанами. Ингибиторы тромбоцитарной активности корректируют время жизни тромбоцитов, а потому определяют хороший прогноз при дополнительном назначении с антикоагулянтами, что особенно важно при заболеваниях аортального клапана, где ведущим звеном при тромбообразовании является активация тромбоцитов. Во время беременности весьма обоснованно наряду с гепарином назначение аспирина в дозе 80–100 мг/сут или дипиридамола (Курантила) в дозе 400 мг/сут. Антикоагулянтная терапия способна остановить формирование тромба на поверхности искусственного клапана сердца или внутрисердечного тромба, однако ее роль в профилактике эмболий, развивающихся в условиях нарушения гемодинамики, активации тромбоцитов и сопутствующих факторов риска атеротромбоза, менее значима. Таким образом, патогенетически обоснованным при поражении аортального клапана является сочетание антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии.

При нарушении функции митрального клапана создаются условия для нарушения функции левого предсердия, развития фибрилляции предсердий. При этом предсердная фракция перестает вносить свой вклад в сердечный выброс, развивается стаз крови в полости предсердий, т.е. возникают предпосылки для формирования внутрисердечного тромба. Риск тромбоза при поражении митрального клапана увеличивается при наличии факторов, способствующих развитию стаза в полости сердца (увеличение размера левого предсердия, сердечная недостаточность). Таким образом, при поражении митрального клапана большее значение приобретают механизмы венозного тромбоза, а следовательно, ключевая роль в их профилактике принадлежит антикоагулянтной терапии.

Большую роль в патогенезе тромбоэмболических осложнений при заболеваниях клапанов сердца играют процессы воспаления. Так, доказана роль инфекции верхних дыхательных путей как фактора, связанного с развитием тромбоза искусственного клапана сердца. Активация коагуляции в условиях воспаления приводит к увеличению отложения фибрина на поверхности искусственного клапана, в результате создаются условия для активации тромбоцитов и формирования тромбоза на образовавшейся тромбогенной поверхности. Кроме того, развивающаяся



**Рис. 20.1.** Сравнение ведущих механизмов тромбообразования в зависимости от вида пораженного клапана

в условиях воспаления гиперфибриногенемия способствует дальнейшей активации тромбоцитов, увеличению вязкости крови и, следовательно, развитию стаза крови.

Беременность является стрессом для организма: при этом возможно не только прогрессирование кардиальной патологии, но и проявление до сих пор субклинически протекающей наследственной тромбофилии и/или антифосфолипидного синдрома: риск тромбоэмболических осложнений при этом возрастает во много раз. Доказано, что АФС и генетические формы тромбофилии являются важнейшими факторами риска акушерских осложнений (тромбоэмболий, гестозов, ПОНРП, ВУЗРП, синдрома потери плода). В условиях постоянной активации как тромбоцитарного, так и плазменного звена свертывающей системы крови, хронической эндотелиальной дисфункции при заболеваниях клапанов сердца, генетические тромбофилии и АФС могут выступать в качестве важнейших причин декомпенсации системы гемостаза и развития тромбоэмболических осложнений, особенно учитывая физиологические изменения во время беременности, связанные с развитием естественной гиперкоагуляции и увеличением нагрузки на сердце. Тромбоэмболии являются наиболее частыми и серьезными осложнениями у пациенток с заболеваниями клапанов сердца. При этом нередко тромбоэмболические осложнения развиваются даже несмотря на интенсивную антикоагулянтную терапию. Знание молекулярных механизмов тромбообразования позволяет предположить, что одной из причин неэффективности антикоагулянтной терапии в таких случаях может быть наличие АФС и/или генетических форм тромбофилии. Ранняя диагностика тромбофилических состояний, предпочтительно до наступления беременности, позволит подобрать адекватную интен-

сивность и длительность антикоагулянтной терапии и избежать осложнений со стороны матери и плода.

## 20.2. Тромбоэмболические осложнения при заболеваниях клапанов сердца

**Митральный стеноз** является одной из наиболее частых причин тромбоэмболизма среди заболеваний клапанов сердца. У пациентов в результате ревматической атаки наиболее часто поражается митральный клапан (в 90% случаев). Одновременно со стенозом может персистировать и митральная регургитация. Тромбы с одинаковой частотой могут локализоваться как на стенке левого предсердия, так и в ушке. Тромбоэмболизм в течение жизни развивается примерно у 20% пациентов с заболеваниями митрального клапана вне зависимости от степени стеноза [Hirsh J., 2005]. Фибрилляция предсердий повышает риск тромбоэмболизма в 5–18 раз. Частота тромбоэмболизма у пациентов с фибрилляцией предсердий составляет около 2–5% в год, при этом летальность достигает 16% [Verstraete et al., 1998]. При беременности у пациенток с митральным стенозом вследствие увеличения нагрузки на сердце возможна декомпенсация прежде бессимптомного митрального стеноза, возникновение нарушений ритма и, следовательно, повышение риска тромбоэмболических осложнений. У 25% пациенток впервые симптомы проявляются именно во время беременности. Летальность при минимальных клинических проявлениях митрального стеноза у беременных составляет менее 1%, а при ярко выраженной симптоматике достигает 5%. Неблагоприятными факторами является степень стеноза (площадь отверстия клапана менее 1,5 см<sup>2</sup>) и высокий функциональный класс сердечной недостаточности до беременности [Barbosa et al., 2000]. Вероятность летального исхода для пло-

да повышается при более высоком функциональном классе сердечной недостаточности и достигает 30% при IV классе по NYHA. Применение  $\beta$ -блокаторов во время беременности у пациенток со стенозом митрального клапана позволяет уменьшить ЧСС и улучшить диастолическую функцию сердца.

**Митральная недостаточность.** Частота тромбоемболизма при митральной недостаточности составляет от 1 до 3% в год, что значительно меньше, чем при стенозе. Однако при выраженной регургитации и/или в сочетании с митральным стенозом вероятность тромбоемболизма увеличивается. Особенно высок риск тромбоемболизма при фибрилляции предсердий и/или нарушении функции левого желудочка. У таких пациентов частота тромбоемболизма составляет более 4% в год; в среднем тромбозы развиваются у 14–18% пациентов [Verstraete et al., 1998]. По данным наблюдений в клинике Мэйо, за 10 лет тромбоемболизм развивается ежегодно в среднем у 2,9% пациентов с выраженной регургитацией [Chesebro et al., 1986]. Таким образом, выраженная митральная регургитация ассоциируется по меньшей мере со средним риском тромбоемболизма и требует антикоагулянтной профилактики.

**Стеноз аортального клапана.** Тромбоемболизм при патологии аортального клапана встречается значительно реже, чем при заболеваниях митрального клапана, и чаще ассоциируется с другими факторами риска — фибрилляцией предсердий или эндокардитом. Точная статистика относительно частоты тромбоемболии при патологии аортального клапана отсутствует. По данным наблюдений 68 пациентов с выраженной аортальной регургитацией в клинике Мэйо, частота тромбоемболизма составила 0,8% в год и 4,4% за 10 лет [Chesebro et al., 1986].

При аортальном стенозе большинство эмболов обызвествлены, они обнаруживаются при исследовании глазного дна в ретинальных артериях и могут никак клинически не проявляться. При заболеваниях аортального клапана более характерна преходящая потеря зрения вследствие окклюзии ретинальной артерии, чем инфаркт мозга. Риск эмболизма не коррелирует с выраженностью стеноза. Эмболы могут смещаться и стать причиной тромбоемболии, чаще при катетеризации сердца или операции на сердце. Клинические наблюдения свидетельствуют, что относительно малый размер эмболов связан с кальцификацией в области аортального стеноза.

**Пролапс митрального клапана (ПМК)** является наиболее частой патологией клапанов сердца и встре-

чается у 2–6% в общей популяции [Verstraete et al., 1998].

Несмотря на то что связь между ПМК и церебральной ишемией была обнаружена уже более 20 лет назад, исследования последующих лет не подтвердили каузальную роль ПМК как такового. С нашей точки зрения, противоречия относительно связи между ПМК и тромбоемболизмом имеют научное объяснение. Несмотря на существующее мнение, что ПМК без регургитации не представляет угрозы здоровью человека, в свете новых открытий в области гемостазиологии, общей биологии и генетики взгляд на проблему ПМК и течение гестационного процесса у женщин с ПМК без регургитации претерпел изменения.

Относительно возросла частота ПМК, что, вероятно, связано с улучшением диагностических возможностей и появлением возможности ЭХО-диагностики. Благодаря этому появилась новая классификация пролапсов митрального клапана С. Oakley (1997), которая включает так называемый ЭХО-ПМК, когда ПМК выявляется только при УЗИ.

#### *Первичный ПМК*

1. ЭХО-ПМК.
2. «Хлопающий» ПМК.
3. Синдром ПМК.
4. Пролапс в результате «истощения» или, иначе, «изнашивания»:
  - клапаны не изменены;
  - иногда наследственный;
  - имеет место у меньшей части пациентов с ПМК;
  - развивается реже, в пожилом возрасте.

#### *Вторичный ПМК*

1. Связанный с врожденным заболеванием соединительной ткани:
  - синдром Марфана;
  - синдром Эллерса—Данло типа IV;
  - несовершенный остеогенез;
  - *Pseudoxantoma elasticum*.
2. Связанный со структурными заболеваниями сердца:
  - вторичные дефекты предсердной перегородки;
  - гипертрофическая кардиомиопатия;
  - ревматический кардит;
  - постинфекционные заболевания сердца.

Таким образом, ПМК может существовать в рамках заболеваний соединительной ткани или другой кардиальной патологии, что ставит под сомнение мнение о его «безобидности».

В большинстве случаев ПМК протекает бессимптомно, однако возможно появление таких неспецифических симптомов, как боли в груди, головокружение, одышка, усталость. Для части больных характерно развитие синкопальных состояний («синдрома митрального клапана»), которые могут быть связаны с нарушением ритма сердца (например, идиовентрикулярный ритм в ответ на физическую нагрузку, тахикардия), лабильностью АД, ортостатическим феноменом (усиление пролапса в ответ на снижение внутригрудного объема крови при переходе из горизонтального в вертикальное положение), снижением ударного объема, дисбалансом симпатической и парасимпатической системы. Большую роль в возникновении симптомов играют нарушения ритма, чем митральная регургитация. Аритмическая смерть при ПМК — достаточно редкое явление. Однако нарушения гемодинамики и аритмии в условиях ПМК создают условия для формирования тромбов в левом предсердии (на клапанах или в ушке).

Течение беременности и родов у пациенток с ПМК без регургитации и нарушений ритма сердца не отличается от такового у соматически здоровых женщин. Риск тромбоемболических осложнений значительно усугубляется у беременных с ПМК при нарушениях ритма, особенно при сочетании с тромбофилией. К счастью, массивные церебральные инфаркты не столь характерны для ПМК, как транзиторные ишемические атаки или микроинсульты. При развитии тяжелых тромбоемболических осложнений на фоне ПМК необходим поиск других причин, возможно, связанных с развитием тромбоза, в частности АФС и генетических форм тромбофилии.

Благодаря открытию феномена АФС и выделению целого ряда заболеваний и патологических состояний, которые характеризуются циркуляцией антифосфолипидных антител (в том числе заболеваний соединительной ткани), появилась возможность исследовать репродуктивную функцию и течение гестационного процесса у женщин с ПМК. Исследование тем более интересно, что, с одной стороны, ПМК рассматривается как проявление аномалий соединительной ткани, а с другой — появились данные, свидетельствующие о достоверной связи между поражением клапанов сердца и циркуляцией АФА.

Согласно нашим данным, циркуляция АФА выявляется более чем у 40% пациенток с ПМК. При этом частота самопроизвольных выкидышей достигает 35%, выявляется повышенная активность тромбоцитов, повышение уровня маркеров тромбофилии (ТАТ,

D-димер, F1+2), наблюдается развитие хронического ДВС-синдрома. Таким образом, дородовое консультирование женщин с ПМК должно включать не только исследование гемодинамики, но и исследование системы гемостаза с целью выявления АФА, особенно учитывая то, что ПМК является состоянием, часто сопровождающим АФА. Профилактическое применение НМГ с ранних сроков беременности под контролем количества и функции тромбоцитов, D-димера (в течение всей беременности при наличии АФС и курсами при бессимптомной циркуляции АФА и как минимум первых 10 дней после родов) позволяет предотвратить тромбоемболические и акушерские осложнения (ВУЗРП, синдром потери плода, гестозы).

### 20.3. Факторы риска тромбоемболических осложнений при заболеваниях клапанов сердца

Риск тромбоемболических осложнений зависит от пораженного клапана, степени дисфункции левого желудочка, размера левого предсердия, наличия фибрилляции предсердий и тромбоемболических осложнений в анамнезе.

**Фибрилляция предсердий.** Риск тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий при отсутствии заболеваний сердца составляет 0,5% в год, однако значительно повышается при наличии сопутствующей сердечной патологии (риск инсульта составляет 4–6% в год при артериальной гипертензии и до 20% при митральном стенозе) [Spandorfer et al., 2001]. Частота фибрилляции предсердий прогрессивно повышается с возрастом вне зависимости от пола. Не связанная с заболеваниями клапанов фибрилляция предсердий развивается у 2–5% лиц старше 60 лет в общей популяции; тромбоемболические осложнения при этом составляют 5–7% в год [Verstraete et al., 1998]. У молодых женщин детородного возраста с заболеваниями клапанов сердца фибрилляция предсердий почти всегда ассоциируется с заболеваниями митрального клапана. Тромбоемболизм часто развивается вскоре после приступа фибрилляции. Тромбоемболии в трети случаев развиваются в течение первого месяца и в 66% случаев в течение 12 мес. после приступа фибрилляции предсердий. Даже в отсутствие заболеваний клапанов риск тромбоемболизма у пациенток с пароксизмальной фибрилляцией или хронической фибрилляцией предсердий велик.

**Размеры левого предсердия.** Расширение левого предсердия, как правило, характерно для заболеваний

митрального клапана, однако размер левого предсердия не является самостоятельным фактором риска тромбоэмболизма. Увеличение левого предсердия (более 55 мм по данным ЭхоКГ) у пациенток с синусовым ритмом является непрямым причиной тромбоэмболизма, поскольку предрасполагает к развитию фибрилляции предсердий. Поэтому у пациенток с резко увеличенным левым предсердием необходима антикоагулянтная профилактика, особенно во время беременности и в послеродовом периоде.

**Предшествующие тромбоэмболические осложнения.** Предшествующий тромбоэмболизм, в особенности недавний, является наиболее серьезным фактором риска последующего рецидива, поскольку остаточный тромб представляет собой высокотромбогенный субстрат. Кроме того, рецидивы тромбозов могут быть связаны с постоянной активацией системы гемостаза в условиях АФС и наследственной тромбофилии. Частота рецидивов тромбоэмболизма при заболевании клапанов сердца достигает 10% в год, в целом рецидивы развиваются у 30–75% пациентов [Verstraete et al., 1998]. Наиболее часто повторные тромбозы происходят в течение первых 6 мес. после первой манифестации. Смертность от рецидива тромбоэмболизма у пациенток с митральным стенозом высокая и достигает 42%. Таким образом, беременные с заболеваниями клапанов сердца и тромбоэмболизмом относятся к категории высокого риска и нуждаются в адекватной антикоагуляции.

**Тромбофилия.** Следует отметить, что впервые тромбоэмболизм у пациенток с заболеваниями митрального клапана может проявляться во время беременности в силу ряда причин: свойственной беременности гиперкоагуляции, наличия гестоза и/или инфекции, гнойно-септических заболеваний в послеродовом/послеоперационном периодах. Безусловно, отдельным фактором риска является операция кесарева сечения, а также изменения гемостаза, характерные для послеродового/послеоперационного периодов.

Отдельно следует подчеркнуть, что если выше рассматривались клинические, хорошо известные факторы риска тромбоэмболизма у беременных с заболеваниями клапанов сердца, то скрытые факторы риска, такие как генетически обусловленная тромбофилия, АФС, далеко не всегда распознаются у беременных с кардиальной патологией. В то же время наш опыт свидетельствует, что именно эти факторы чаще всего и являются причиной тяжелых и нередко фатальных тромбозов у беременных с заболеваниями кла-

панов сердца. Именно потому, с нашей точки зрения, на этапе планирования беременности у женщин с заболеваниями клапанов сердца обоснован скрининг на предмет АФА и генетической формы тромбофилии. Раннее выявление скрытых форм тромбофилии у таких пациенток позволяет своевременно начать адекватную антикоагулянтную терапию и избежать тромбоэмболизма во время беременности и в послеродовом периоде.

Конечно, такой скрининг не всегда возможен и достаточно дорог. Тем не менее, если нет возможности выявления АФА или генетических дефектов гемостаза, следует тщательно выяснять семейный тромбоэмболический анамнез, а также акцентировать внимание и на акушерском анамнезе; поскольку в свете современных представлений о роли тромбофилии в патогенезе синдрома потери плода, гестоза, ПОНРП отягощенный акушерский анамнез также может косвенно указывать на наличие АФС или генетической тромбофилии. В таких группах беременных необходимо тщательный контроль маркеров тромбофилии: D-димера, РКМФ, ТАТ, а при наличии признаков тромбофилии необходимо начать антикоагулянтную профилактику.

**Другие факторы риска.** При невальвулярной фибрилляции предсердий артериальная гипертензия (даже в условиях ее терапии), недавняя сердечная недостаточность (в течение 3 последних месяцев) и тромбоэмболизм в анамнезе являются клиническими факторами высокого риска развития тромбоэмболических осложнений (7% в год при наличии одного фактора и 18% в год при наличии двух и более факторов риска). У пациентов с сахарным диабетом риск тромбоэмболизма составляет 2,5% в год [Verstraete et al., 1998]. Симптомы, определяющие тяжесть поражения клапанов или функциональный класс сердечной недостаточности, не выступают в качестве прогностических для развития тромбоэмболизма. Так, например, митральная комиссуротомия облегчает симптомы основного заболевания, но не приводит к уменьшению риска тромбоэмболизма. Низкий минутный сердечный выброс является важным фактором риска тромбоэмболических осложнений. Отчасти снижение сердечного выброса может быть связано с дисфункцией левого желудочка или с выраженным увеличением размеров левого предсердия, при котором в результате снижения скорости кровотока в ушке левого предсердия создаются условия для развития фибрилляции предсердий. Хотя возраст рассматривается как независимый фактор риска

тромбоэмболических осложнений, увеличение их риска с возрастом может быть связано с более высокой частотой атеросклероза грудной аорты и аортальной фибрилляции в пожилом возрасте. При заболеваниях митрального клапана при отсутствии противотромботической терапии первый эпизод тромбоэмболизма чаще происходит в четвертую декаду жизни и поражает 38% пациентов к седьмой декаде [Verstraete et al., 1998].

#### 20.4. Рекомендации по противотромботической терапии при заболеваниях клапанов сердца

При заболеваниях митрального клапана антикоагулянтная терапия с применением оральных антикоагулянтов необходима при сопутствующих факторах риска тромбоза: пароксизмальной или хронической фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, нарушении функции левого желудочка, увеличении левого предсердия (более 55 мм по данным ЭхоКГ). Целевое значение МНО при этом составляет 2,0–3,0. При высоком риске тромбоэмболических осложнений (например, при наличии тромбоэмболических осложнений в анамнезе) необходимо добиваться более высоких значений МНО (2,5–3,5) (табл. 20.1). Все пациентки с пароксизмальной или хронической фибрилляцией предсердий в отсутствие заболеваний клапанов или при наличии последних нуждаются в антикоагулянтной терапии. Присоединение гестоза

у беременных с заболеваниями митрального клапана также требует назначения антикоагулянтов. Поскольку риск тромбоэмболизма в послеродовом/послеоперационном периодах значительно повышается, все беременные с митральным стенозом нуждаются в антикоагулянтной терапии в послеродовом/послеоперационном периодах. При наличии АФС или генетической тромбофилии необходима антикоагулянтная профилактика в течение всей беременности и в послеродовом/послеоперационном периодах с дальнейшим переходом на оральную антикоагуляцию варфарином в дозе, поддерживающей МНО в пределах 2,0–3,0, в течение не менее 6 нед.

В группах низкого риска (митральная недостаточность легкой или средней степени) антикоагулянтная терапия показана в послеродовом/послеоперационном периодах и в зависимости от ситуации (повышение уровня маркеров тромбофилии) курсами во время беременности.

Митральная вальвулопластика позволяет облегчить симптомы заболевания, однако не уменьшает риск тромбоэмболических осложнений. Следовательно, пациенты, которым до этой операции была показана антикоагулянтная терапия, должны продолжать прием антикоагулянтов и после вмешательства. Закрытая митральная комиссуротомия при беременности ассоциируется с высокой летальностью как у матери (1,7%), так и у плода (5–15%) [Weiss et al., 1998]. Чрескожная баллонная вальвулопластика дает хорошие результаты у молодых пациентов, при от-

Таблица 20.1

Показания к антикоагулянтной терапии при заболеваниях клапанов сердца [Verstraete et al., 1998]

Риск тромбоэмболических осложнений (степень антикоагуляции)	Факторы риска тромбоэмболических осложнений при заболеваниях клапанов сердца
Средний риск (целевое МНО = 2,0–3,0)	<p>1А. Фибрилляция предсердий (хроническая или пароксизмальная) при митральной регургитации или антикоагулянтной терапии в течение более одного года при митральном стенозе</p> <p>1В. Фибрилляция предсердий (хроническая или пароксизмальная) вне зависимости от тяжести или типа заболевания клапанов сердца у пациентов старше 60 лет при наличии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>а) артериальной гипертензии (более 160 мм рт. ст.)</li> <li>б) тромбоэмболических осложнений в анамнезе</li> <li>в) нарушения функции левого желудочка</li> <li>г) у женщин старше 75 лет</li> </ul> <p>2. При синусовом ритме при увеличении размера левого предсердия (более 55 мм по данным ЭхоКГ)</p> <p>3. При сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка</p>
Высокий риск (целевое МНО = 2,5–3,5)	Фибрилляция предсердий (хроническая или пароксизмальная) при митральном стенозе в течение первого года антикоагулянтной терапии. Тромбоэмболические осложнения в анамнезе

сутствии кальцификации створок клапанов, подклапанных утолщений, выраженной регургитации. Эта операция показана при тяжелой степени митрального стеноза при прогрессировании клинической симптоматики (при увеличении функционального класса по NYHA как минимум на единицу). В случае необходимости процедура должна проводиться в специализированных стационарах, по возможности избегая длительного облучения. Перед проведением чрескожной баллонной вальвулопластики необходимо проведение чреспищеводной ЭхоКГ для выявления возможного наличия тромба в левом предсердии. При обнаружении тромба процедуру откладывают и в течение 2 мес. проводят антикоагулянтную профилактику оральными антикоагулянтами (МНО = 2,0–3,0). При наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений (тромбоземболизма в анамнезе, увеличения размеров левого предсердия) антикоагулянтную терапию проводят в течение как минимум 3 нед. до процедуры. Альтернативным подходом является прием варфарина (МНО = 2,0–3,0) как минимум в течение 3 нед. до вмешательства вне зависимости от наличия или отсутствия фибрилляции предсердий. Во время чрескожной баллонной вальвулопластики после катетеризации сердца вводится гепарин (2000–5000 ЕД болюсно). После процедуры проводится терапия НМГ в течение 24 ч с последующим переходом на варфарин у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (особенно при наличии фибрилляции предсердий) [Goldsmith et al., 2002]. Варфарин необходимо применять в течение 4 нед. после митральной вальвулопластики (МНО = 2,0–3,0) [Hirsh, 2005].

**Пролапс митрального клапана.** Долгое время считалось, что беременные с пролапсом митрального клапана практически не представляют группу риска по развитию тромбоземболизма. И действительно, частота тромбоземболизма у них невысока, а потому антикоагулянтная терапия в качестве рутинной профилактики тромбоземболизма не показана. Тем не менее именно в этой группе беременных должен в первую очередь уже на этапе планирования беременности или в ранние сроки беременности проводиться скрининг на наличие АФА, поскольку ПМК может являться одним из клинических проявлений АФС. При этом если в анамнезе у пациентки имели место акушерские осложнения (синдром потери плода или тяжелый гестоз), это должно в большей степени насторожить в отношении возможного АФС. Своевременное назначение таким пациенткам профилактических доз гепарина (5000 ЕД 2 раза в день) или

(что предпочтительнее) НМГ в сочетании с низкими дозами аспирина (80–100 мг/сут) позволяет предотвратить не только возможный тромбоземболизм, но и пролонгировать беременность и избежать развития тяжелых форм гестоза. Если АФА или другие факторы риска тромбоземболизма (в том числе генетическая форма тромбофилии или другие факторы риска) отсутствуют, необходимости в антикоагулянтной профилактике нет. Если же во время беременности были эпизоды венозных или артериальных тромбозов, необходима антикоагулянтная терапия на протяжении всей беременности и в послеродовом/послеоперационном периоде и поиск их возможной причины. При возникновении эпизодов тромбоземболизма вне беременности рекомендуется прием варфарина в течение 2–6 мес. (МНО = 2,0–3,0), а в дальнейшем при отсутствии других факторов риска тромбозов (фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка, увеличения левого предсердия) рекомендуется прием аспирина (80–325 мг/сут). У пациентов с фибрилляцией предсердий, с тромбоэмболическими осложнениями или рецидивом транзиторных ишемических атак помимо терапии аспирином рекомендуется длительный прием варфарина (МНО = 2,5) [Hirsh et al., 2005]. Как уже было сказано, при ПМК характерно развитие микротромбозов. При возникновении массивных тромбоземболий или тромбозов на фоне антитромботической терапии необходимо исключить другие причины подобных осложнений (в том числе АФС и генетические тромбофилии) и начинать длительную антитромботическую терапию с применением ОАК.

**Заболевания аортального клапана.** Среди пациенток с заболеваниями аортального клапана риск тромбоземболизма, как ранее указывалось, невысок, поэтому рутинная тромбопрофилактика им не показана. Тем не менее при наличии других факторов риска, к каковым в том числе относятся АФС и генетические формы тромбофилии, показана антикоагуляция в течение всей беременности и в послеродовом/послеоперационном периодах в течение не менее 6 нед. с последующим переходом на варфарин (МНО = 2,0–3,0). В большинстве случаев эмболы у пациенток с заболеваниями аортального клапана кальцинированы. Объяснением этому факту может быть повреждение клапанного эндотелия турбулентным кровотоком, что стимулирует отложение тромбоцитарных агрегатов. Таким образом, неврологические симптомы у пациенток с аортальным стенозом обусловлены тромбоцитарными эмболами и требуют антиагрегантной



Таблица 20.2

Рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с заболеваниями клапанов сердца [Levine et al., 1995]

Пораженный клапан	Факторы риска тромбоэмболических осложнений	Антикоагулянтная терапия
Заболевания митрального клапана	При отсутствии факторов риска	Не требуется
	Фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения в анамнезе, дисфункция левого желудочка, размер левого предсердия больше 55 мм	Варфарин длительно (МНО = 2,0–3,0)
	Рецидив тромбоэмболизма, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию (МНО > 2,0)	Варфарин и аспирин 80–325 мг/сут длительно (МНО = 2,5–3,5)
Пролапс митрального клапана	При отсутствии факторов риска	Не требуется
	Транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе	Аспирин 80–325 мг/сут длительно
	Рецидивы ТИА, несмотря на прием аспирина, фибрилляция предсердий	Варфарин длительно (МНО = 2,0–3,0)
Заболевания аортального клапана	При отсутствии факторов риска	Не требуется
	Фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения в анамнезе	Варфарин длительно (МНО = 2,0–3,0)

терапии. Тем не менее следует заметить, что во время беременности в патологическом процессе тромбообразования участвуют и факторы свертывания, а потому наряду с обязательной антиагрегантной терапией необходимо во время беременности назначать и профилактические дозы антикоагулянтов (гепарин, НМГ).

Длительная антикоагулянтная терапия после чрезкожной баллонной вальвулопластики при стенозе аортального клапана обычно не требуется, однако во время процедуры необходимо применение гепарина [Goldsmith et al., 2002].

В табл. 20.2 обобщены рекомендации АССР по применению антикоагулянтной терапии у пациентов с заболеваниями клапанов сердца.

## 20.5. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца

**Факторы риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца.** Больные с протезированными клапанами сердца относятся к группе среднего (пациенты с биопротезами при отсутствии других факторов риска) и высокого (пациенты с механическими протезами или биопротезами при наличии других факторов высокого риска) риска по развитию тромбоэмболических осложнений.

Как уже указывалось, риск тромбоэмболизма высокий уже в раннем послеоперационном периоде после

протезирования клапана. Наибольший риск тромбоэмболических осложнений наблюдается в течение первого года после операции, что связано с наличием свежего повреждения тканей, продолжающихся процессов эндотелизации. Кроме того, в этот период происходит подбор антикоагулянтной терапии и наблюдается наибольшая вариабельность значений МНО.

Риск тромбоэмболических осложнений обусловлен, с одной стороны, факторами риска пациента, а с другой — свойствами искусственного клапана.

*Факторы со стороны пациента:*

- ◆ локализация искусственного клапана (аортальный, митральный, комбинированные клапанные протезы);
- ◆ адекватность антикоагуляции (интенсивность, препарат);
- ◆ фибрилляция предсердий;
- ◆ синусовый ритм и увеличение левого предсердия (более 50 мм);
- ◆ предшествующий тромбоэмболизм;
- ◆ дисфункция левого желудочка;
- ◆ возраст, в котором произведена операция (в настоящее время операции производятся в более молодом возрасте при прогрессировании заболевания).

*Факторы со стороны клапана:*

- ◆ вид клапана: наличие или отсутствие турбулентного кровотока и стаза;
- ◆ материал: тромбогенный/атромбогенный.

Пациенты с протезом аортального клапана имеют меньший риск тромбоэмболизма по сравнению с па-

циентами с протезированным митральным клапаном. При замене двух клапанов риск значительно повышается, что, вероятно, связано с большей площадью поверхности клапанных протезов сердца, равно как и с тяжелым заболеванием сердца, потребовавшим замены сразу двух клапанов. Кроме того, после двойного клапанного протезирования значительно повышается риск дисфункции левого желудочка и фибрилляции предсердий.

Наиболее важную роль для предотвращения тромбозмоблических осложнений имеет адекватная антикоагулянтная терапия. Оптимальным значением МНО считается то, которое обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект и минимум геморрагических осложнений. Наименьшая частота одновременно и тромбозмоблизма, и геморрагических осложнений отмечается при интервале МНО от 2,2 до 3,5 [Salem et al., 2004]. У пациентов с механическими клапанами следует добиваться значений МНО в пределах 2,5–3,5, у пациентов с биопротезами — 2,0–3,0. Наибольшее число тромботических и геморрагических осложнений связано с неадекватной антикоагулянтной терапией и большим разбросом значений МНО. Данная закономерность особенно характерна при протезах митрального клапана. Это связано с тем, что в развитии тромбозмоблических осложнений при наличии протеза аортального клапана большее значение играет активация тромбоцитов, а при наличии протезов митрального клапана — плазменный путь коагуляции. В то же время применение только антитромбоцитарной терапии для профилактики тромботических осложнений при протезах аортального клапана неэффективно, что свидетельствует об участии в развитии тромботических осложнений одновременно механизмов плазменного и тромбоцитарного гемостаза.

Фибринопептид А является маркером активности тромбина *in vivo* и отражает превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина. Повышенный уровень фибринопептида А коррелирует с риском тромбозмоблических осложнений и может свидетельствовать о недостаточной ингибиции коагуляции гепарином или другим антикоагулянтом. Однако поскольку для ингибирования формирования тромбоцитарного тромба необходимо ингибирование в 5 раз большего количества тромбина, чем необходимо для ингибирования фибринового тромба, нормализация уровня FPA не может указывать на ингибицию тромбоцитарной активности и образования тромбоцитарного тромба. Уровень оральной антикоагуляции

обратно пропорционален уровню фибринопептида А у пациентов с клапанными протезами. Однако даже в условиях адекватной антикоагуляции (МНО > 2,0) уровень FPA может быть повышенным. Таким образом, контроль уровня фибринопептида А позволяет определить необходимость дополнительной антитромбоцитарной терапии [Verstraete et al., 1998].

Фибрилляция предсердий является фактором высокого риска церебрального эмболизма у пациентов с клапанными протезами, равно как и замедление кровотока в левом ушке предсердия, ассоциированного с фибрилляцией предсердий. Тем не менее почти у 1/3 пациентов с фибрилляцией предсердий до протезирования клапанов, после операции восстанавливается синусовый ритм. Прогноз в отношении восстановления синусового ритма особенно благоприятен при проведении операции в сроки меньше года от установления фибрилляции предсердий. Как уже указывалось, частота фибрилляции предсердий повышается с возрастом и больше характерна для пациентов старше 60 лет, в том числе при протезировании митрального клапана. После протезирования аортального клапана почти у 60% пациентов старше 70 лет имеет место транзиторная предсердная фибрилляция. Относительно ранняя (своевременная) операция протезирования при заболеваниях митрального клапана позволяет восстановить синусовый ритм и предотвратить или купировать хроническую фибрилляцию предсердий.

Наличие тромбозмоблии в анамнезе является фактором высокого риска последующего тромбозмоблизма. Поэтому все пациенты после операции должны получать антикоагулянтную терапию, независимо от того, какой клапан был протезирован.

Как уже указывалось, дисфункция левого желудочка является фактором риска тромбозмоблизма даже при отсутствии протезов клапанов, потому при наличии клапанных протезов антикоагуляция абсолютно необходима.

Кроме того, факторами риска тромбозмоблических осложнений при искусственных клапанах сердца, как и в общей популяции, являются атеросклероз, старший возраст, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Таким образом, помимо адекватной антикоагулянтной терапии, для профилактики тромбозмоблических осложнений важна борьба с указанными факторами риска.

**Влияние вида клапана на развитие тромбозмоблических осложнений.** Вид клапана и материал, из которого он изготовлен, имеют большое значение.

Наибольшей тромбогенностью обладают шаровые и дисковые протезы предыдущего поколения, тогда как установка створчатых протезов III поколения связана с меньшим риском тромбозов (табл. 20.3). Клапанные протезы предыдущего поколения обладали свойством создавать участки турбулентного кровотока и значительно активировали тромбоциты. Материалы, из которых изготавливались клапаны, также были более тромбогенны. Частота тромбоэмболических осложнений при шаровых клапанах составляет 2,5% в год, при дисковых — 0,7% в год, а при створчатых — 0,5% в год при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 [Spandorfer et al., 2001].

Хотя современные материалы менее тромбогенны, механические клапаны сердца все равно требуют пожизненной антикоагулянтной терапии. Преимущество заключается лишь в том, что достаточный антикоагулянтный эффект может быть достигнут менее интенсивной антикоагуляцией, соответственно и риск геморрагических осложнений меньше. У паци-

ентов с клапанами последнего поколения не отмечается различий в частоте тромботических осложнений при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 по сравнению с более высоким уровнем МНО [Spandorfer et al., 2001].

Риск тромбоэмболических осложнений выше при наличии протеза митрального клапана по сравнению с аортальным (табл. 20.4).

Риск тромбоэмболических осложнений после установки биопротеза высокий в течение 3 мес. после операции, что связано с продолжением процессов эндотелизации и восстановления баланса системы гемостаза в послеоперационном периоде; в дальнейшем этот риск значительно снижается. У пациентов с биопротезом аортального клапана частота тромбоэмболических осложнений составляет 0,2–2,9% в год, при биопротезе митрального клапана — 0,4–1,9% в год. При механическом протезе аортального клапана риск тромбоэмболий составляет 0,5–2,2% в год, при митральном — 2–3% в год [Spandorfer et al., 2001].

Таблица 20.3

Виды искусственных клапанов и их тромбогенные свойства

Тип клапана		Модель клапана	Тромбогенность
<i>Механические</i>			
Предыдущего поколения	Шаровой	Starr—Edwards Smeloff—Culter	++++
	Дисковый	Bjork—Shiley Medronic Hall	+++
Нового поколения	Створчатый	St. Jude Medical Sorin Carbon Carbomedics	++
<i>Биологические</i>			
Гетерографтные		Carpentier—Edwards Tissue Med (Aspire) Hancock II	+ или ++
Гомографтные		—	+

Таблица 20.4

Клапанные протезы и риск тромбоэмболических осложнений

Тип клапана	Частота тромбоэмболических осложнений без антикоагуляции (с антикоагуляцией) на 100 пациентов в год
Митральный механический	5 (2,5)
Аортальный механический	2 (2)
Митральный биопротез	2 (1)
Аортальный биопротез	1 (0,5)

Риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с биологическими искусственными клапанами значительно повышается при наличии сопутствующих факторов риска тромбозов: фибрилляции предсердий (частота тромбозов достигает 16% в течение первого года после операции), дилатации левого предсердия, наличия пейсмекера (до 8,3% в год).

Тем не менее важно подчеркнуть, что ни один из искусственных клапанов, будь то механический или биологический, не является полностью антитромбогенным и требует антикоагулянтной терапии.

**Антикоагулянтная терапия при искусственных клапанах сердца.** У всех пациентов в течение 24–48 ч после операции начинают терапию непрямыми антикоагулянтами (МНО = 2,3–3,5). У пациентов с механическими клапанами антикоагулянтная терапия показана в течение всей жизни (табл. 20.5). У пациентов с клапанами последнего поколения антикоагуляция считается достаточной при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 при протезе аортального клапана и 2,5–3,5 при протезе митрального клапана. У пациентов с механическими клапанами I поколения целесообразно добиваться более высокой степени антикоагуляции (МНО = 2,5–3,5) в сочетании с приемом аспирина (80–100 мг/сут) [Hirsh, 2005], в то время как по другим данным рекомендуется поддержание более высокого уровня МНО (3,5–4,5) [Bonow et al., 1998]. У пациентов с высоким риском тромбоэмболических

осложнений (тромбоэмболические осложнения в анамнезе, фибрилляция предсердий, дисфункция левого желудочка, увеличение размера левого предсердия, рецидивы эпизодов тромбоэмболизма, несмотря на прием варфарина) рекомендуется поддержание МНО на уровне 2,5–3,5 и дополнительно применение аспирина (80–100 мг/сут) или дипиридамола (400 мг/сут). При рецидивирующих тромбозах на фоне адекватной антикоагулянтной терапии в сочетании с антитромбоцитарной терапией надо всерьез рассмотреть вариант репротезирования. У пациентов с кровотечениями на фоне антикоагулянтной терапии при МНО менее 4,5 следует исключить другие причины геморрагических осложнений (в том числе онкологические заболевания, тромбоцитопению).

При биологических клапанах антикоагулянтная терапия применяется в течение первых 3 мес. после операции. В связи с тем что биопротезы по сравнению с механическими клапанами ассоциируются с гораздо меньшим риском тромбоэмболических осложнений, а прием варфарина с поддержанием МНО на уровне 2,0–3,0 также эффективен, но более безопасен, у пациентов с биологическими протезами рекомендуется прием варфарина в меньших дозах (целевое МНО = 2,0–3,0). В начале применения варфарина рекомендуется введение НГ или НМГ до установления МНО в пределах терапевтических значений как минимум в течение двух дней. В дальнейшем рекомендуется

Таблица 20.5

#### Рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов с искусственными клапанами сердца

Тип клапана	Факторы риска тромбоэмболических осложнений	Антикоагулянтная терапия
Механические клапаны (пожизненный прием варфарина)	Створчатые клапаны (St. Jude Medical), дисковые клапаны (Medtronic-Hall) в аортальной позиции	МНО = 2,5 (2,0–3,0)
	Дисковые и створчатые клапаны в митральной позиции	МНО = 3,0 (2,5–3,5)
	Пациенты с дополнительными факторами риска тромбозов (фибрилляция предсердий, дисфункция левого желудочка, увеличение размера левого предсердия), пациенты с рецидивами эпизодов тромбоэмболизма, несмотря на прием варфарина	Варфарин МНО = 3,0 (2,5–3,5) и аспирин (80–325 мг/сут) или дипиридамол (400 мг/сут)
	Шаровые протезы	Варфарин МНО = 3,0 (2,5–3,5) и аспирин (80–100 мг/сут) или варфарин (МНО = 3,5–4,5)
Биопротезы клапанов	Митральная и аортальная позиция	Варфарин МНО = 2,5 (2,0–3,0) в течение 3 мес. после операции, затем пожизненно аспирин (80–100 мг/сут)
	Фибрилляция предсердий, дисфункция левого желудочка, увеличение размеров левого предсердия	Варфарин длительно, МНО = 2,5 (2,0–3,0)
	Тромбоэмболические осложнения в анамнезе, обнаружение тромба при операции в левом предсердии	Варфарин МНО = 2,5 (2,0–3,0) в течение 3–12 мес. и аспирин (80–100 мг/сут)

антитромбоцитарная терапия (аспирин 80–100 мг/сут). У пациентов с фибрилляцией предсердий, дисфункцией левого желудочка или с размерами левого предсердия более 55 мм рекомендуется длительная антикоагулянтная терапия (МНО = 2,0–3,0). При наличии тромбоэмболических осложнений в анамнезе, тромбозе левого предсердия, сердечно-сосудистых заболеваниях у пациентов с биопротезами рекомендуется длительное применение варфарина в средних дозах (МНО = 2,5–3,5) в сочетании с антитромбоцитарной терапией (аспирин 80–100 мг/сут).

**Антитромботическая терапия при хирургических вмешательствах у пациентов с искусственными клапанами сердца.** При минимальных по объему хирургических вмешательствах (экстракция зуба, криотерапия) возможно продолжение антикоагулянтной терапии. При этом МНО должно составлять 1,2–2,0, что достигается отменой варфарина за 1–3 дня до вмешательства. В большинстве случаев прием варфарина следует возобновить в день вмешательства.

При больших по объему оперативных вмешательствах антикоагулянтную терапию отменяют обычно за 5 дней до вмешательства. В течение первой недели после прекращения приема непрямых антикоагулянтов возможен феномен рикошетных тромбозов, так как восстановление синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания происходит быстрее, чем антикоагулянтных факторов — протеина С и S. Вместо варфарина применяют НГ (целевое МНО в 2 раза больше нормы) или НМГ. НГ отменяют за 4–5 ч до операции, НМГ — не менее чем за 12 ч. После оперативного вмешательства через 3–6 ч возобновляется терапия гепарином (15 тыс. ЕД/сут подкожно в 2–3 приема) или НМГ. Как можно быстрее возобновляется терапия варфарином. При этом гепарин должен применяться как минимум в течение первых 5 дней от начала применения гепарина, так как варфарин подавляет синтез витамин-зависимых антикоагулянтных факторов (протеина С и S) быстрее, чем прокоагулянтных факторов, что может привести к развитию парадоксальных тромбозов.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с искусственными клапанами сердца при необходимости оперативного вмешательства должна проводиться следующим образом [Goldsmith et al., 2002].

1. Отмена варфарина за 5 дней до операции.
2. Определение МНО за 3 дня до процедуры: при МНО < 2,0 начать введение НМГ в терапевтических дозах, при МНО > 2,5 — назначить витамин К 1–2 мг перорально и начать приме-

нение НМГ в терапевтических дозах. Повторно МНО определяется за день до вмешательства.

3. Последняя инъекция НМГ проводится за 12 ч до операции (вечером накануне операции).
4. В день операции возобновить прием варфарина.
5. НМГ возобновляют через 6 ч после операции и продолжают минимум в течение 5 дней.

**Антикоагулянтная терапия после эпизода тромбоэмболизма у пациентов с искусственными клапанами сердца.** Время начала антикоагулянтной терапии у пациентов с искусственными клапанами после инсульта до сих пор не определено. С одной стороны, риск повторного тромбоза значительно выше в ранние сроки после первого эпизода, о чем уже говорилось выше. В среднем у 12% пациентов повторный инсульт случается в течение 2 нед. после первого эпизода (риск рецидива, таким образом, составляет 1% в день). При назначении антикоагулянтной терапии в ранние сроки после развития инсульта удастся снизить риск рецидива на треть в течение 2 нед. Следовательно, теоретически необходимо немедленно начинать антикоагулянтную терапию. Однако появились парадоксальные данные об увеличении риска геморрагических инсультов при антикоагулянтной терапии на фоне массивных ишемических инсультов. Геморрагические осложнения наиболее часто развиваются в течение первых нескольких дней (преимущественно — в течение первых 48 ч после ишемического инсульта). Следует отметить, что при геморрагическом инсульте исходы гораздо хуже, чем при ишемическом. Так, в группе пациентов в возрасте от 65 до 74 лет летальность составила 77% при геморрагическом инсульте и 19% при ишемическом [Verstraete et al., 1998].

На сегодня выработана следующая тактика ведения пациентов с ишемическим инсультом при наличии искусственного клапана сердца: при выявлении небольших или средних по размеру ишемических очагов при компьютерной томографии в течение первых 24–48 ч антикоагулянтную терапию следует начать немедленно. Исключением является наличие артериальной гипертензии более 180/100 мм рт. ст. У пациентов с массивным инсультом антикоагулянтную терапию начинают через 5–6 дней при отсутствии признаков геморрагических осложнений при повторной КТ. Препаратом выбора является гепарин (целевое МНО = 1,5–2,0) [Verstraete et al., 1998].

**Антикоагулянтная и антитромботическая терапия.** При сочетании варфарина с аспирином в дозе от 100 до 1000 мг/сут риск тромбоэмболических ос-



ложений сохраняется примерно на одном уровне, тогда как при увеличении дозы аспирина значительно возрастает риск геморрагических осложнений. Применение аспирина в дополнении к антикоагулянтной терапии показано у пациентов с искусственными клапанами сердца при наличии высокого риска тромботических осложнений и у пациентов с ИБС. При этом удается сократить риск системных тромбоэмболий, особенно цереброваскулярных тромбозов [Turpie et al., 1993]. Однако аспирин не способен полностью подавить АДФ-зависимую активацию тромбоцитов, индуцируемую под влиянием гемодинамических сдвигов, и не блокирует адгезию тромбоцитов к искусственной поверхности. Это еще раз с патофизиологической точки зрения подтверждает неэффективность только антитромбоцитарной терапии в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца. Важным фактором риска применения дополнительной терапии аспирином является увеличение риска геморрагических осложнений. Если при антикоагулянтной терапии у пациентов с искусственными клапанами сердца риск кровотечений составляет 0,7–1,6% в год, то при применении аспирина (325 мг/сут) он может достигать 14%. Даже при низком значении МНО (1,2) при одновременном приеме аспирина в такой дозе риск кровотечений составляет 2,4% [Verstraete et al., 1998]. Более безопасным считается применение аспирина в дозе 75–150 мг/сут.

## 20.6. Выбор клапанов у беременных и женщин детородного возраста

Оптимальный выбор протеза клапана сердца с лучшими гемодинамическими свойствами способ-

ствует благоприятному исходу беременности, сохранению функциональных возможностей миокарда и предотвращению осложнений.

При выборе клапана, который будет использован для протезирования у беременной или у женщины детородного возраста, учитывается долговечность, гемодинамические и тромбообразующие свойства клапана. Вопрос о выборе клапана до сих пор остается до конца не решенным. Это связано с тем, что на сегодняшний день еще не существует искусственных клапанов сердца с идеальными свойствами: у каждого клапана есть свои недостатки и преимущества (табл. 20.6).

Так, механические клапаны прочны, характеризуются отличными гемодинамическими свойствами, но требуют пожизненной терапии антикоагулянтами. Беременные с механическими клапанами сердца представляют группы повышенного риска по развитию тромбоэмболических и геморрагических осложнений, а также осложнений со стороны плода (синдром потери плода, ВУЗРП, преждевременные роды, младенческая смертность). Есть также данные, что створчатые клапаны (например, клапан Св. Иуды) обладают меньшей способностью к тромбообразованию, чем другие клапаны, хотя контролируемые исследования у беременных женщин не проводились.

Используется три вида биопротезов: гетерографтные (в основном свиные), гомографтные (биопротезы из трупного перикарда) и аутоотрансплантаты (изготовленные с использованием собственных тканей пациента). Наиболее изучено применение у беременных свиных гетеротрансплантатов. Биопротезы не требуют пожизненной антикоагулянтной терапии; риск тромбоэмболических осложнений высокий лишь в первые 3 мес. после операции в связи с наличием

Таблица 20.6

Сравнение свойств биологических и механических клапанов

Свойство	Биологические клапаны	Механические клапаны
Долговечность	Ограничена (10–12 лет)	Не ограничена
Тромбоэмболические осложнения	Низкий риск	Высокий риск при отсутствии антикоагуляции
Потребность в антикоагулянтной терапии	Нет, кроме первых 3 мес. после имплантации	Обязательна пожизненная терапия
Геморрагические осложнения	Практически нет	Есть
Гемодинамические свойства	Хорошие — отличные	Отличные
Повреждение во время беременности	Есть	Нет
Потери плода	Нет	Увеличение
Преждевременные роды	Практически нет	Увеличение
Недоношенность	Практически нет	Увеличение

незащищенного клапанного кольца, которое подвергается постепенной эндотелизации. В то же время применение биопротезов связано с повышенным риском нарушения их функций и худшими гемодинамическими свойствами по сравнению с искусственными клапанами. Дегенерация биопротеза обычно заключается в постепенном увеличении регургитации, небольшую степень которой можно допускать в течение нескольких лет. Хотя в большинстве случаев разрушение клапанов происходит постепенно, давая возможность проведения повторной плановой операции, у некоторых пациентов возможен внезапный разрыв клапана. Следует помнить о том, что летальность после повторной операции по протезированию клапанов сердца высока и составляет, по разным данным, от 3,8 до 8,7% [Jamieson et al., 1995; Badduke et al., 1991].

Показано, что по крайней мере половина свиных клапанов, имплантируемых женщинам репродуктивного возраста, через 10 лет требует замены, а через 15 лет функция биопротеза нарушается у 90% пациентов [Yun et al., 1995]. Риск ухудшения функции биопротеза возрастает уже через 2–3 года после операции. Кроме того, риск нарушения функции клапана зависит от возраста пациента и повышен у пациентов более молодого возраста. По данным Jamieson и соавт. (1988), у пациентов моложе 30 лет биопротезы сохраняют свою функцию в течение 10 лет наблюдения только в 27% случаев, у 77% в возрасте от 30 до 55 лет и у 85% пациентов в возрасте более 60 лет. Таким образом, установка биопротезов предпочтительна у пожилых пациентов (возраст от 65 лет) с ожидаемой продолжительностью жизни 6–10 лет. Психосоциальные аспекты пациента, например неспособность принимать противосвертывающие препараты, плохой контроль антикоагулянтной терапии, увеличение противопоказаний к приему антикоагулянтов с возрастом (инсульты в анамнезе, заболевания ЖКТ), также влияют на выбор клапана и определяют преимущества биопротезов у пациентов пожилого возраста.

Согласно большинству исследований, беременность связана с повышением риска нарушения функции биопротеза, причем риск дегенерации клапана значительно увеличивается при повторной беременности. Нарушение функции биоклапанов во время беременности, по обобщенным данным мировой литературы, составляет 24% [Hung et al., 2003]. Операция по замене клапана потребовалась у 59% рожавших женщин и у 19% нерожавших [Badukke et al., 1991]. За десятилетний период наблюдения биопротезы сохранили свою функцию у 55% женщин с одними родами в анамнезе и только у 17% после двух родов.

Риск нарушения функции биопротеза митрального клапана в 7 раз больше по сравнению с биопротезом аортального и трикуспидального клапана [Elkayam et al., 2005]. Кроме того, при протезировании митрального клапана наблюдается высокий риск развития аритмий. Нарушения ритма являются фактором риска тромбоемболических осложнений и требуют антикоагулянтной терапии. В данном случае пациенты с биопротезами лишаются главного преимущества — отсутствия необходимости длительной антикоагулянтной терапии. Таким образом, использование биопротезов митрального клапана, особенно у молодых пациентов, нецелесообразно. Вопрос о применении биопротезов аортального клапана у женщин детородного возраста требует дальнейших исследований.

Гомотрансплантаты аортального клапана характеризуются лучшими гемодинамическими свойствами по сравнению со свиными гетеротрансплантатами и меньшей тромбогенностью по сравнению с механическими клапанами, кроме того, гомотрансплантаты могут применяться у пациентов с эндокардитом. Нарушение функции гомотрансплантатов происходит значительно реже, чем при использовании свиных клапанов. По данным North и соавт. (1999), за десятилетний период наблюдения нарушение функции наблюдалось соответственно у 18% и у 72% пациентов в возрасте от 12 до 35 лет. Необходимость в повторной операции возникла у 15% пациентов в возрасте от 21 до 40 лет в течение 15 лет наблюдения [O'Brien et al., 2001]. Однако данные относительно течения беременности у пациенток с гомотрансплантатами аортального клапана ограничены. Согласно L. Sadler и соавт. (2000), из 32 беременных с гомотрансплантатом аортального клапана в 94% беременность закончилась рождением живого ребенка, у 2 пациенток во время беременности развилась сердечная недостаточность и у 2 пациенток — тромбоемболические осложнения.

Операция Росса (аутоотрансплантация клапана легочной артерии вместо пораженного аортального клапана с имплантацией коронарных сосудов в трансплантат участка легочной артерии) позволяет добиться хорошей гемодинамики при низкой тромбогенности и отсутствии необходимости в антикоагулянтной терапии. Таким образом, эта операция может быть весьма перспективным методом лечения аортальных пороков сердца у женщин детородного возраста. Но этот метод ограничен аортальной позицией и технически выполним не у каждой пациентки. Операция требует значительно большего технического обеспечения, более длительного искусственного кровообращения, что повышает операционный риск



и для матери, и для плода. При наличии ревматических заболеваний нельзя исключить поражение пережатого клапана. Летальность после операции колеблется, по разным данным, от 13 до 2% [Rahimtoola, 2003; Takkenberg et al., 2002]. При анализе отдаленных результатов операций Росса было показано, что риск тромбоэмболических осложнений составляет 0–1,2% в год, инфекционного эндокардита — 0–1,2% в год, необходимость повторной операции в течение 6 мес. — от 0 до 10% [Grunkemeier et al., 2000]. По данным Chambers и соавт. (1997), повторная операция потребовалась у 25% пациентов в течение 20 лет наблюдения после операции Росса. Данные литературы относительно исходов беременности у пациенток после операции Росса очень ограничены. При анализе течения и исходов 14 беременностей у 8 пациенток после операции Росса, у 6 пациенток наблюдалась умеренная аортальная регургитация, у 3 пациенток — недостаточность клапана легочной артерии, у 2 пациенток умеренный стеноз клапана легочной артерии. У всех пациенток выявлялась сердечная недостаточность I функционального класса по NYHA, отсутствовала дисфункция левого желудочка. Необходимости в антикоагулянтной терапии во время беременности не было. Смертельных исходов со стороны матери и плода, тромбоэмболических и геморрагических осложнений выявлено не было [Dore et al., 1997].

В заключение следует отметить, что беременность и послеродовой период связаны с повышенным риском нарушения функции биопротезов клапанов сердца, причем дегенерация клапана может произойти еще до беременности.

В нашей стране, как правило, всем пациенткам детородного возраста, которые могут и хотят выполнять все медицинские рекомендации во время беременности, производят имплантацию механических клапанов сердца последнего поколения. Они имеют ряд преимуществ: прочность, прекрасные гемодинамические свойства, а также низкий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений при тщательно подобранной и контролируемой антикоагулянтной терапии.

## **20.7. Подготовка к беременности и дородовое консультирование пациенток с заболеваниями клапанов сердца**

Нередко пациентки репродуктивного возраста, не имеющие детей из-за заболеваний сердца, соглашались на хирургическую коррекцию порока, надеясь

в будущем на возможность иметь потомство. Кроме того, после операции протезирования клапанов сердца важен не только вопрос выживаемости, но и качества жизни в отдаленной перспективе. Качество жизни оперированной больной предполагает оценку ее физического, социального и психического статуса. Клинические и социальные аспекты качества жизни больных после протезирования клапанов сердца включают в себя реабилитацию их физической трудоспособности и работоспособности. У женщин репродуктивного возраста благоприятное течение и исход беременности можно рассматривать как один из аспектов клинической (медицинской), социальной и психологической реабилитации.

Наилучшей тактикой является рекомендация сначала родить, затем оперироваться, так как большинство женщин с заболеваниями клапанов сердца могут благополучно родить без потребности в хирургическом вмешательстве. Но в каждом конкретном случае необходимо оценивать возможность вынашивания беременности в связи с тем, что оперативное вмешательство при любых сроках гестационного периода опасно как для матери, так и для плода. При наличии тяжелого порока сердца замену клапана рекомендуется проводить до беременности. Беременность при наличии порока сердца возможна только при недостаточности кровообращения I или II стадии после соответствующей корригирующей терапии с понижением функционального класса [Hung et al., 2003]. У пациенток с митральной или аортальной недостаточностью можно надеяться на более благоприятное течение беременности по сравнению с пациентками со стенотическими пороками сердца. Это связано с уменьшением общего сосудистого сопротивления при беременности, что сопровождается уменьшением регургитации.

Исход беременности для матери и плода во многом определяется функциональным классом сердечной недостаточности до беременности. При I или II классе по NYHA летальность у матерей составляет менее 1%, а при сердечной недостаточности III–IV функционального класса достигает 5–15%. По данным Nameed и соавт. (2001), повышение функционального класса сердечной недостаточности как минимум на один класс отмечается примерно у 60% беременных с заболеваниями клапанов сердца. В качестве факторов риска неблагоприятного исхода беременности выделяют: наличие дисфункции левого желудочка (фракция выброса менее 40%), сердечно-сосудистые осложнения до беременности (сердечная недостаточность,

инсульт), нарушения ритма, высокий функциональный класс по NYHA (II и более), стенотические пороки сердца (площадь отверстия митрального клапана менее 2 см<sup>2</sup> или площадь аортального клапана менее 1,5 см<sup>2</sup>). Неблагоприятные исходы беременности наблюдались у 4% пациенток без факторов риска, у 27% с одним фактором риска и у 62% с двумя и более факторами риска [Siu et al., 2001].

При первом обращении в консультацию женщины, планирующей беременность, или беременной, перенесших протезирование клапанов сердца, задачей участкового врача является получение как можно раньше (для беременных — до 12-й недели) исходных сведений о больной для решения вопроса о возможности продолжения беременности. С этой целью пациентка направляется к терапевту (кардиологу) и кардиохирургу, по возможности в тот кардиохирургический стационар, где была проведена операция. После получения данных о характере и результате операции больная направляется в специализированный стационар (кардиологический или кардиоакушерский) или в поликлинический консультативно-диагностический центр для установления возможных противопоказаний к сохранению беременности.

Согласно нашим исследованиям, степень риска беременности и родов у больных, перенесших протезирование клапанов сердца, является неодинаковой и зависит от многих причин, среди которых определены следующие факторы высокого риска:

- 1) тяжелое исходное состояние больной (недостаточность кровообращения более чем I стадии, мерцательная аритмия, легочная гипертензия, атрио- и кардиомегалия);
- 2) сопутствующие некорригированные пороки сердца;
- 3) тромбэмболические осложнения или бактериальный эндокардит в анамнезе;
- 4) параклапанная фистула;
- 5) активная фаза ревматизма;
- 6) многоклапанное протезирование;
- 7) малый срок (менее 1 года после операции на сердце);
- 8) низкая (удовлетворительная или неудовлетворительная) оценка результата операции.

На основании собственного многолетнего опыта, факторов высокого риска, показателей кардиореспираторной системы, гемостаза, исходов беременности для матери и плода, выделены 3 степени риска осложнений беременности и родов у женщин с протезированными клапанами сердца.

*Первая степень риска.* Больные, перенесшие протезирование аортального клапана с хорошим результатом (при отсутствии факторов высокого риска) и нормальными показателями кардиореспираторной системы. Риск кардиальных, тромбэмболических, акушерских и перинатальных осложнений минимален. Беременность условно допустима, поскольку перечисленные осложнения гестационного процесса полностью предотвратить невозможно.

*Вторая степень риска.* Больные, перенесшие протезирование митрального клапана с хорошим результатом (при отсутствии факторов высокого риска). Беременность противопоказана из-за высокой опасности развития сердечной недостаточности и тромботических осложнений. В случае категорического отказа больной от прерывания беременности при нормальных или близких к ним показателях кардиореспираторной системы и обеспечения специализированного наблюдения возможно донашивание беременности.

*Третья степень риска.* Больные, перенесшие многоклапанное протезирование, а также после одноклапанного протезирования при наличии одного или нескольких факторов риска. Течение беременности у этих больных, как правило, неблагоприятное за счет высокой частоты кардиологических, специфических, акушерских и перинатальных осложнений. Ухудшение показателей кардиореспираторной системы и гемостаза приводит к нарушению органного, в том числе маточно-плацентарного кровотока, формированию плацентарной недостаточности и ВУЗРП. Новорожденные, родившиеся у этих больных, имеют достоверно худшие показатели физического развития и функционального состояния в периоде ранней постнатальной адаптации и в последующие годы жизни. В литературе, в том числе и у нас, есть наблюдения случаев благоприятного течения и исходов беременности после многоклапанного протезирования. Но больные, перенесшие многоклапанное протезирование, имеют наихудшие показатели как материнской, так и младенческой смертности. Потеря детей, включая самопроизвольные аборт, составляет у них 70–80%. Беременность женщинам этой группы противопоказана.

При благоприятном результате первого обследования в специализированном учреждении и положительном решении вопроса о продолжении беременности дальнейшее наблюдение больной может быть амбулаторным в зависимости от местных условий: в поликлиническом отделении специализированно-

го кардиоакушерского учреждения или в районной женской консультации, но с обязательным участием кардиохирурга и кардиолога (терапевта).

В дальнейшем госпитализация в специализированное кардиоакушерское отделение осуществляется в плановом порядке между 26-й и 28-й неделями беременности. В этот период особенно повышается нагрузка на сердечно-сосудистую систему, возникает опасность развития сердечной недостаточности в результате усиления относительного стенозирования клапанным протезом и нарастания опасности тромбоземболии.

Третья госпитализация показана на 35–36-й неделе беременности для подготовки к родоразрешению. Однако в III триместре беременности происходит ухудшение основных параметров кардиореспираторной системы и гемостаза. В связи с этим ряд больных нуждаются в длительной госпитализации — с 26–28-й недели до конца беременности.

В дородовое обследование больных необходимо включать весь комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования, направленных на оценку функционального состояния кардиореспираторной системы, с обязательным эхокардиографическим контролем показателей гемостаза, состояния плода.

При сборе анамнеза необходимо уделять особое внимание следующим вопросам.

1. Длительность заболевания, диагноз и исходная тяжесть состояния больной до операции на сердце.
2. Характер и давность перенесенной операции, тип протезирования, модель протеза.
3. Осложнения после операции на сердце в ближайшем и отдаленном периоде (тромбоземболии, бактериальный эндокардит, реактивация ревматического процесса, нарушения сердечного ритма).
4. Оценка отдаленных результатов протезирования клапанов сердца кардиохирургами по трехбалльной системе.
5. Степень физической и социальной реабилитации после операции (характер выполняемой работы, переносимость физической нагрузки, инвалидность).
6. Профилактическое использование антикоагулянтов после операции на сердце (временное или постоянное, используемый препарат, доза, побочные явления, регулярность контроля МНО и его уровень, осложнения терапии, ан-

тикоагулянты, применяемые во время беременности).

7. Состояние специфических функций репродуктивной системы до и после операции на сердце.
8. Ухудшение состояния во время беременности (специфические осложнения, недостаточность кровообращения, нарушение ритма сердца и др.).

## 20.8. Ведение беременных с протезированными клапанами сердца

Ведение беременных с механическими клапанами сердца весьма проблематично, так как эти пациентки традиционно составляют группу высочайшего риска по развитию тромбоземболических осложнений. Следует учитывать, что и вне беременности искусственные клапаны — прямое показание к пожизненной антикоагулянтной терапии. Однако если вне беременности антикоагуляция обеспечивается оральными антикоагулянтами — производными кумарина (в большинстве стран это варфарин), то во время беременности — гепарином. В мировой практике все еще недостаточно данных об адекватной, безопасной и эффективной антитромботической терапии у женщин с искусственными клапанами сердца во время беременности.

**Влияние антитромботических препаратов на плод.** НГ и НМГ не проникают через плаценту и, следовательно, не обладают тератогенными свойствами и не повышают риска геморрагических осложнений у плода. В то же время возможность геморрагических осложнений в области плаценты не исключается.

В отличие от гепарина, варфарин способен проникать через плацентарный барьер и оказывать тератогенное влияние на плод, особенно в I триместре беременности. Тератогенный эффект может проявиться развитием так называемой варфариновой эмбриопатии (назальной гипоплазии, хондродисплазии, атрофии зрительного нерва, микроцефалии, отставанием в умственном развитии). Применение варфарина на ранних сроках беременности увеличивает риск синдрома потери плода (в основном спонтанных аборт). Кроме того, проникая через плацентарный барьер, непрямые антикоагулянты могут способствовать развитию геморрагических осложнений у плода, особенно во время родов. Точная частота эмбриопатических эффектов варфарина не изучена и составляет, по данным разных авторов, от 1,3 до 7,4% [Chan et al., 2000; Frewin et al., 1986]. При этом возможна

недооценка тератогенного эффекта варфарина, так как в большинстве исследований не проводилось оценки результатов патологоанатомического исследования погибших плодов. В проспективном исследовании дефекты лица были выявлены у 29% подростков, матери которых принимали варфарин [Srivastava et al., 2002], а в двух недавних ретроспективных исследованиях деформация скелета и назальная гипоплазия были обнаружены у 10% детей [Sadler et al., 2000; Iturbe-Alesio et al., 1986]. Существует мнение, что тератогенный эффект варфарина является дозозависимым и проявляется при приеме более 5 мг/сут [Vitale et al., 1999]. Однако такая позиция разделяется далеко не всеми исследователями. Появились сообщения о безопасности применения варфарина во время беременности, в том числе и в начале I триместра, поскольку тератогенный эффект варфарина реализуется в период с 6-й по 12-ю неделю беременности. Однако геморрагические осложнения и нарушения функций нервной системы варфарин способен вызывать при любом сроке гестации. Длительное наблюдение за детьми, матери которых принимали непрямые антикоагулянты в течение беременности, показало, что у таких детей повышен риск развития минимальной неврологической дисфункции и снижение интеллекта (IQ менее 80%) [Wesseling et al., 2001].

В связи с высоким риском преждевременных родов у пациенток с искусственными клапанами сердца, варфарин должен быть отменен не позже чем на 35–36-й неделе беременности и заменен на гепарин для предотвращения развития кровотечений у матери и геморрагических осложнений у плода во время родов/кесарева сечения. Беременные в III триместре с адекватной антикоагуляцией варфарином могут дать катастрофические кровотечения при неотложной акушерской ситуации, такой как отслойка плаценты, или при ургентном кесаревом сечении, а также при наложении щипцов. Варфарин имеет пролонгированный эффект, который нельзя быстро реверсировать. При назначении витамина К реверс достигается в течение 24 ч. Единственным быстрым методом лечения при кровотечении является переливание свежзамороженной плазмы, которая восполняет недостаток ВКЗ факторов немедленно. Однако такое лечение не будет эффективно для большого дефицита ВКЗ факторов у плода. Это объясняется тем, что их уровень возвращается к нормальному только через 7–9 дней после того, как мать прекратила принимать варфарин. Учитывая это важное обстоятельство, необходимо произвести родоразрешение наименее травматичным способом

во избежание внутренних кровотечений у плода. В экстремальных случаях витамин К вводят плоду трансамниотическим путем.

**Антикоагулянтная терапия при планировании беременности.** Женщины, принимающие непрямые антикоагулянты и планирующие беременность, должны быть предупреждены о возможном тератогенном эффекте данных препаратов. На сегодня существует два подхода к ведению таких пациенток: 1) рекомендовать постоянно проводить тесты на беременность — в случае положительного результата тут же производить замену варфарина на НГ или НМГ; 2) начинать терапию НГ или НМГ еще на этапе планирования беременности. Первый подход оправдан в связи с тем, что тератогенный эффект варфарина начинает проявляться с 6-й недели беременности. Досрочный переход на гепарин может привести к ухудшению контроля антикоагулянтной терапии и подвергнуть женщину риску тромбоэмболических осложнений. В то же время, согласно нашим данным, для профилактики акушерских осложнений при подготовке к беременности оптимальным является начало терапии НМГ с фертильного цикла, что позволяет создать благоприятные условия для имплантации, особенно у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС.

**Антитромботическая терапия у пациенток с искусственными клапанами сердца во время беременности.** Возможны три подхода к ведению беременных с искусственными клапанами сердца: первый подразумевает использование гепарина на протяжении всей беременности 2 раза в день п/к в дозе, достаточной для достижения терапевтического значения АЧТВ (в 2 раза больше, чем контрольное). Второй подход подразумевает использование гепарина в период с 6-й до 12-й недели включительно, с последующей заменой его на варфарин до середины III триместра, после чего вновь назначается гепарин до родов. Хотя второй подход позволяет избежать варфариновой эмбриопатии, другие фетопатии (например, аномалии ЦНС) все же возможны. При применении варфарина целевое МНО должно составлять 3,0 (от 2,5 до 3,5). МНО равное 2,0–3,0 является достаточным у пациенток со створчатыми клапанами последнего поколения в аортальной позиции при отсутствии дисфункции левого желудочка и аритмий [Bates et al., 2004]. Третий подход заключается в применении НМГ или НГ в течение всей беременности и в послеродовом периоде.

Согласно систематическому обзору W. Chan и соавт. (2000), при сравнении трех вариантов ведения

беременных с искусственными клапанами сердца (в первой группе пациенток применялись непрямые антикоагулянты в течение всей беременности, во второй группе — НГ в период с 6-й по 12-ю неделю беременности с последующим переходом на варфарин, в третьей группе — НГ в течение всей беременности; при этом во всех группах во вторую половину III триместра применялся гепарин) было показано, что риск варфариновой фетопатии составляет 6,4% и не повышается во второй и в третьей группе пациенток. Частота осложнений со стороны плода (спонтанные аборт, преждевременные роды, неонатальная смертность) между группами не отличалась. Самый низкий риск тромбоземболических осложнений наблюдался при применении варфарина в течение всей беременности (3,9%) и повышался до 9,2% во второй группе пациенток. Это свидетельствует о том, что варфарин обладает преимуществом по сравнению с гепарином для профилактики тромбоземболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца.

Сообщения о высоком уровне тромбоземболизма на фоне терапии гепарином у беременных с искусственными клапанами сердца по сравнению с варфарином могут объясняться неадекватностью дозы гепарина и отсутствием контроля гепаринотерапии. Следует учитывать, что беременные с искусственными клапанами сердца не чувствительны к средним дозам гепарина. Поэтому ведение таких беременных требует особого внимания, поскольку недостаточная доза гепарина ассоциируется с неудачами в лечении. Чтобы избежать тромбоземболических осложнений, необходимы адекватная первоначальная гепаринизация и тщательный мониторинг терапии. Переход с варфарина на гепарин рекомендуется проводить в условиях стационара для обеспечения строго контроля антикоагулянтной терапии. Хотя терапевтическая доза гепарина подразумевает удлинение АЧТВ в 1,5 раза от контрольного времени, она считается недостаточной для обеспечения антитромботического эффекта у беременных с искусственными клапанами сердца, и потому необходимо добиваться удлинения АЧТВ по меньшей мере в 2 раза от контрольного времени. Начальная доза гепарина в антенатальном периоде, как правило, составляет 17,5–20 тыс. ЕД каждые 12 ч п/к с достижением через 6 ч после инъекции терапевтического уровня АЧТВ.

Пациентки с искусственными клапанами I поколения (шаровыми клапанами) могут оказаться резистентными к терапии средними дозами гепарина. У таких пациенток рекомендует достижение АЧТВ

в 2–3 раза больше нормы. Внутривенное применение гепарина, вероятно, позволяет достигнуть более постоянных терапевтических значений АЧТВ по сравнению с подкожным применением НГ, однако постоянное внутривенное введение препарата повышает риск развития эндокардита [Elkayam et al., 2005].

Все больше данных появляется о применении НМГ для профилактики тромбоземболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца. НМГ обладает рядом преимуществ перед НГ (высокая биодоступность, удобство применения, длительное действие, более предсказуемая антикоагулянтная активность). Применение НМГ связано с меньшим риском побочных эффектов (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, остеопороз) а также с отсутствием негативных эффектов на плод. Однако опасения вызывают данные о достаточно высокой частоте тромбоземболических осложнений при применении НМГ у беременных с искусственными клапанами. Так, по данным Orai и соавт. (2002), тромбоз клапанов наблюдался у 8,6% пациенток, применяющих НМГ во время беременности. Однако существует предположение, что в большинстве случаев неудачи терапии НМГ обусловлены неадекватным подбором дозы и контролем антикоагуляции. Во избежание тромбоземболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца при применении НМГ во время беременности следует руководствоваться следующими принципами. Вследствие усиленного клиренса НМГ и увеличения объема его распределения, он должен применяться во время беременности 2 раза в день. Целевым значением анти-Ха-активности является 1,0–1,2 через 4–6 ч после подкожной инъекции. Контроль анти-Ха-активности должен проводиться не реже 2 раз в неделю.

Доказано, что длительное применение гепарина подкожно 2 раза в день в дозах, достаточных для поддержания терапевтического уровня в крови, так же эффективно, как и длительное применение варфарина (МНО = 2,5–3,5), для лечения острого венозного тромбоза [Lee et al., 2003]. Однако такие дозы гепарина могут быть менее эффективны, чем варфарин, для предупреждения артериального тромбоза у беременных с искусственными клапанами сердца. В связи с этим разумно рекомендовать наряду с гепарином аспирин в низких дозах (80–100 мг в день) на протяжении беременности. По данных последних исследований, включающих более 9000 пациенток, терапия аспирином в дозе менее 150 мг во II и III триместре беременности является безопасной [Ginsberg et al., 1998]. Применение более высоких доз аспирина,

а также безопасность использования аспирина в I триместре беременности до конца не изучена. При применении аспирина в дозе более 325 мг/сут повышается риск кровотечений в неонатальном периоде у ребенка [Hirsh, 2005]. Применение низких доз аспирина является безопасным у беременных и является важным этапом профилактики тромбоемболических осложнений, особенно у пациенток с АФС. Следует учитывать, что наибольшего эффекта у пациенток с АФС удается достигнуть именно при комбинированной терапии аспирином и гепарином. Так, в исследовании Kutteh (1996) рождение живых детей наблюдалось у 44% женщин с АФС, принимавших на протяжении беременности низкие дозы аспирина, и у 80% женщин при применении одновременно аспирина и НМГ.

*Рекомендации по применению антикоагулянтной терапии у беременных с искусственными клапанами сердца (VII Конференция АССР) [Salem et al., 2004]*

1. Переход с варфарина на НГ/НМГ при планировании беременности или до 6-й недели беременности.
2. НМГ 2 раза в день в течение всей беременности (целевой уровень анти-Ха-активности 1,0–1,2 с контролем 1 раз в 2 нед.),

или

НГ (17,5–20 тыс. ЕД) каждые 12 ч подкожно в течение всей беременности (целевое МНО не менее 2,0 при определении через 6 ч после введения препарата, целевой уровень анти-Ха-активности 0,36–0,75 ЕД/мл),

или

НГ или НМГ до 13-й недели беременности с переходом на варфарин (целевое МНО = 2,0–3,0

при клапанах последнего поколения или 2,5–3,5 при клапанах I поколения).

3. При высоком риске тромбоемболических осложнений (аритмия, дисфункция левого желудочка, тромбозы в анамнезе, увеличение размеров левого предсердия, сердечная недостаточность) добавление к НГ/НМГ или варфарину аспирина (75–150 мг).
4. Переход на НГ или НМГ при любой тактике ведения беременности на 35–36-й неделе.
5. Отмена НМГ за 24 ч до кесарева сечения или непосредственно перед родами, возобновление применения НМГ/НГ через 4–6 ч после разрешения, переход на длительную терапию варфарином (МНО = 2,5–3,5) (гепарин отменяется при МНО > 2,0 в течение как минимум 48 ч). При вступлении в роды на фоне приема варфарина производится кесарево сечение.

Существует мнение, что у пациенток с высоким риском тромбоемболических осложнений (при наличии клапанов I поколения, фибрилляции предсердий, тромбозов в анамнезе) безопасным является применение на протяжении беременности варфарина с поддержанием высокого уровня антикоагуляции (МНО = 2,5–3,5) (табл. 20.7). Однако следует еще раз отметить, что тромбоемболические и геморрагические осложнения при применении НГ и НМГ в большинстве случаев могут быть связаны с неадекватным контролем антикоагулянтной терапии. Возможно, именно контроль дозы препарата и степени антикоагуляции является наиболее важным фактором профилактики тромбоемболических осложнений у бе-

Таблица 20.7

Рекомендации по применению антикоагулянтной терапии у беременных с искусственными клапанами сердца [Elkayam et al., 2004]

Высокий риск тромбоемболических осложнений	Низкий риск тромбоемболических осложнений
Пациентки с искусственными клапанами I поколения (Star-Edwards, Bjork Shiley) в митральной позиции, фибрилляцией предсердий, тромбоемболическими осложнениями в анамнезе	Пациентки с искусственными клапанами последнего поколения (St. Jude, Medtronic-Hall), с клапанами любого типа в аортальной позиции
Варфарин (МНО = 2,5–3,5) до 35-й недели беременности с последующим переходом на НГ (целевое МНО > 2,5) или на НМГ (анти-Ха — 0,7 ЕД/мл) и аспирин 80–100 мг/сут или НГ (целевое МНО = 2,5–3,5) или НМГ (анти-Ха — 0,7 ЕД/мл) до 12-й недели беременности с переходом на варфарин (МНО = 2,5–3,5) до 35-й недели беременности с последующим переходом на НГ (целевое МНО > 2,5) или на НМГ (анти-Ха — 0,7 ЕД/мл) плюс аспирин 80–100 мг/сут	НГ (целевое МНО = 2,0–3,0) или НМГ (анти-Ха — 0,6 ЕД/мл) до 12-й недели беременности с переходом на варфарин (МНО = 2,5–3,0) до 35-й недели беременности с последующей заменой варфарина на НГ (целевое МНО = 2,0–3,0) или на НМГ (анти-Ха — 0,6 ЕД/мл) или НГ (целевое МНО = 2,0–3,0) или на НМГ (анти-Ха — 0,6 ЕД/мл) в течение всей беременности

ременных с искусственными клапанами сердца. Для определения эффективности и безопасности применения НМГ у беременных с искусственными клапанами сердца необходимы дальнейшие исследования.

Вопрос о ведении беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца является одним из наиболее сложных в акушерской практике. Однозначного ответа на вопрос о выборе антикоагулянтной терапии у таких пациенток не существует до сих пор. Тактика ведения пациенток с искусственными клапанами сердца во время беременности является причиной разногласий и споров экспертов; при этом нередко в различных рекомендациях предпочтение отдается диаметрально противоположным способам терапии. Следует отметить, у пациенток с искусственными клапанами сердца во время беременности были описаны случаи тромбоз эмболических осложнений и летальные исходы (как у матери, так и у плода) как при применении варфарина, так и при применении НМГ [Idir et al., 1999]. В то же время имеются данные о том, что риск неблагоприятных исходов для плода (преждевременных родов, спонтанных аборт) выше при применении варфарина, чем при использовании гепарина у пациенток с искусственными клапанами сердца [Kim et al., 2006]. В европейских рекомендациях говорится о том, что применение гепарина у пациенток с искусственными клапанами сердца связано с высоким риском развития тромбоз эмболических осложнений, в том числе и фатальных, поэтому у таких пациенток настоятельно рекомендуется отдавать предпочтение варфарину, руководствуясь прежде всего безопасностью для матери [Task Force..., 2003]. По другим данным, в условиях адекватного контроля терапии НМГ может быть препаратом выбора у данной группы пациенток [Elkayam et al., 2005].

При ведении пациенток с искусственными клапанами сердца мы переходили с варфарина на НМГ в высоких дозах и применяли клексан (80–100 мг/сут) и фраксипарин (0,8–1,4 мл/сут). В качестве одного из ведущих методов оценки состояния системы гемостаза до назначения НМГ использовался маркер тромбофилии D-димер. Кроме того, D-димер применялся в качестве одного из методов диагностики тромбоза клапанов сердца, для оценки эффективности терапии тромбоза, для контроля эффективности профилактики и для корректировки дозы НМГ.

**Выбор медикаментозной терапии у беременных с заболеваниями клапанов сердца.** В большинстве случаев у беременных с заболеваниями клапанов сердца для поддержания адекватной функции сер-

дечно-сосудистой системы эффективна медикаментозная терапия. Для снижения нагрузки на сердце рекомендуется ограничение физической активности, потребления соли, прием диуретиков. Однако следует помнить о том, что применение диуретиков после I триместра связано с риском уменьшения плацентарной перфузии, кроме того, длительное применение диуретиков во время беременности, возможно, связано с развитием неврологической патологии у ребенка вследствие нарушения электролитного баланса и адекватной перфузии плаценты. При подозрении на инфекцию необходима антибиотикотерапия с целью профилактики инфекционного эндокардита. Применение ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов при беременности противопоказано вследствие повышенного риска развития аномалий уrogenитального тракта у плода, ВУЗРП и гибели плода. Для лечения нарушений ритма у беременных может применяться дигоксин, β-блокаторы, аденозин, соталол, лидокаин, прокаинамид. Применение амиодарона нежелательно вследствие риска развития гипотиреоза у плода.

**Выбор метода родоразрешения при искусственных клапанах сердца** определяется состоянием пациентки к сроку родов: степенью недостаточности кровообращения, эффективностью медикаментозной терапии, активностью ревматического процесса, характером специфических осложнений во время беременности, сопутствующей экстрагенитальной патологией, степенью тяжести плацентарной недостаточности и ВУЗРП.

Родоразрешение беременных, относящихся в процессе наблюдения и лечения к I или II степени риска, рекомендуется проводить через естественные родовые пути в максимально щадящем режиме. Особое внимание следует уделить обезболиванию родов, так как болевые импульсы способствуют увеличению нагрузки на сердце. При этом следует помнить о том, что для профилактики развития эпидуральной гематомы НМГ должен быть отменен за 18–24 ч до родов [Elkayam et al., 2005]. У пациенток III степени риска при положительном результате медикаментозной терапии роды также ведутся через естественные родовые пути; возможно наложение акушерских щипцов для выключения потуг.

Согласно нашим данным, при родоразрешении через естественные родовые пути существенного ухудшения состояния больных не было отмечено, гемодинамика оставалась стабильной, нарушения ритма не прогрессировали.



Родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке проводят по следующим показаниям:

- 1) клиническое ухудшение состояния больных: нарастание симптомов недостаточности кровообращения, подтвержденное результатами функционального исследования кардиореспираторной системы, отсутствие стабильного эффекта от медикаментозной терапии;
- 2) активная фаза ревматизма;
- 3) возникновение специфических осложнений во время беременности (артериальные тромбозы с остаточными явлениями к сроку родов, бактериальный эндокардит и др.);
- 4) акушерская патология (тазовое предлежание плода, предлежание плаценты, тяжелые формы гестоза);
- 5) задержка роста плода при отставании от гестационного срока более 2–3 нед.

Родоразрешение путем кесарева сечения проводится также у пациенток, если варфарин не был отменен за 2 нед. до предполагаемого срока рода. Операция кесарева сечения рассматривается как вынужденный способ родоразрешения у наиболее тяжелых больных. Ограничение показаний к операции обусловлено тем, что кесарево сечение у больных с пороками сердца создает по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути наибольшую нагрузку на сердце, которая сохраняется в первые дни послеоперационного периода (резкое возрастание минутного и ударного объема сердца и соответственно работы левого желудочка).

Дородовая подготовка к родоразрешению через естественные родовые пути включает в себя:

- 1) лечение в условиях специализированного кардиоакушерского стационара не менее 4–5 нед. до родов, консультация кардиохирурга;
- 2) продолжение кардиальной терапии — замена перорального приема сердечных гликозидов на внутривенный в индивидуальной дозировке в сочетании с препаратами, улучшающими обменные процессы в миокарде (кокарбоксилаза, АТФ, витамины группы В и С и др.);
- 3) за 2–3 нед. до предполагаемого срока родов — замена непрямых антикоагулянтов на гепарин в сочетании с антиагрегантами и иммуносупрессорной терапией (преднизолон) под контролем показателей системы гемостаза;
- 4) за 2–3 дня до предполагаемого срока родов назначение максимальных доз антибиотиков

широкого спектра действия с целью профилактики развития местной инфекции и инфицирования в области протезированных клапанов;

- 5) одно-двукратное переливание свежезамороженной плазмы накануне родоразрешения, в случае выявления подострой формы ДВС-синдрома (профилактика коагулопатического кровотечения и образования гематом).

Ведение родов осуществляет бригада врачей, состоящая из акушера, терапевта (кардиолога), анестезиолога и неонатолога. Необходимо постоянное наблюдение за состоянием больной, функцией протезированного клапана сердца, стабильностью гемодинамики, течением родового процесса, состоянием плода (кардиомониторное наблюдение). Кардиальная терапия назначается в зависимости от гемодинамических нарушений. При стабильной гемодинамике достаточным является введение сердечных гликозидов в конце первого периода родов. Одновременно рекомендовано применять витамины группы В и С, АТФ, кокарбоксилазу, преднизолон (витаминно-энергетический комплекс). С началом родовой деятельности отменяют введение гепарина и возобновляют через 6–8 ч после родов.

Ведение II, III и раннего послеродового периода проводится с «иглой в вене». С целью профилактики патологической кровопотери в момент прорезывания головки плода одномоментно вводят метилэргометрин по общепринятой методике, после рождения ребенка добавляют 5 ЕД окситоцина (капельно).

На фоне антикоагулянтной терапии у больных отмечается повышенная кровоточивость из периферических сосудов при травме мягких родовых путей с образованием гематом. В связи с этим больные с клапанными протезами нуждаются в более тщательном проведении мероприятий по предупреждению травм родовых путей, а при ушивании травм — в тщательном гемостазе во избежание образования гематом.

Дородовая подготовка к родоразрешению абдоминальным путем включает все перечисленные мероприятия по подготовке к родоразрешению через естественные родовые пути. Перед операцией с больной согласовывают вопрос о стерилизации, считая ее показанной всем больным, перенесшим протезирование клапанов при ревматическом пороке сердца.

**Ведение послеродового/послеоперационного периода.** В послеродовом периоде у пациенток с клапанными протезами имеется повышенная опасность нарастания признаков недостаточности кровообращения, нарушений ритма сердца, реактивации

ревматизма, тромбоемболических и септических осложнений. Ухудшение течения основного заболевания зависит от способа родоразрешения и стадии недостаточности кровообращения, являясь более значительным у больных с III степенью риска. Чем тяжелее стадия недостаточности кровообращения накануне родоразрешения, тем длительнее сохраняются ее признаки в послеродовом периоде. В связи с этим в послеродовом и послеоперационном периоде больным проводится интенсивная кардиальная терапия по тем же принципам, что и во время беременности с индивидуальной дозировкой сердечных гликозидов. В первые дни послеродового периода продолжают терапию преднизолоном с постепенным снижением дозы и отменой к выписке из стационара. В течение 7–10 дней, независимо от характера родоразрешения проводится терапия антибиотиками (профилактика послеродовых септических осложнений, инфицирования клапанов, обострения ревматизма).

Гепарин отменяют за 24 ч до кесарева сечения или непосредственно перед родами и возобновляют через 4–6 ч после родоразрешения, учитывая наибольшую опасность возникновения тромбоемболических осложнений у больных с протезированными клапанами именно в этом периоде. Проведение эпидуральной анестезии возможно не ранее чем через 18–24 ч после последней дозы НМГ. Гепарин применяют в дозе 5000 ЕД 4 раза в день в течение 8–10 дней послеродового или послеоперационного периода. НМГ применяется подкожно 2 раза в день в терапевтических дозах. Для женщин с искусственными клапанами сердца, принимающих гепарин длительно в антенатальном периоде, желателно не применять гепарин в послеродовом периоде более чем 6 нед. и переходить как можно раньше на варфарин, из-за высокого риска развития осложнений (остеопороз, алоpecia, снижение содержания АТ III). Первые 2 нед. — 1 мес. необходим тщательный мониторинг дозы варфарина с установлением терапевтического интервала МНО в пределах 2,5–3,5.

С первых дней послеродового периода проводится лечебная физкультура с включением дыхательных упражнений и движений в суставах конечностей.

В послеродовом периоде родильницы вновь могут принимать варфарин, даже если кормят грудью. Значительная секреция варфарина в грудное молоко отсутствует, а обнаруживаемые метаболиты варфарина не вызывают антикоагуляцию у новорожденного. Как уже указывалось, то же нельзя отнести к фенидину (фенилину): применение его кормящей матерью

является причиной тяжелых кровотечений у новорожденного, находящегося на грудном вскармливании.

Вопрос об исключении лактации должен решаться в зависимости от тяжести состояния больной (II стадия недостаточности кровообращения, обострение ревматизма, специфические осложнения).

## **20.9. Осложнения у пациенток с протезированными клапанами сердца во время беременности**

Результаты клинических наблюдений за течением и исходом беременности у больных с протезированными клапанами сердца позволили выявить присущие им осложнения гестационного процесса: кардиологические, специфические, акушерские и перинатальные. К специфическим осложнениям после протезирования клапанов сердца относятся тромбоемболические осложнения, тромбоз протеза, инфекционный эндокардит протезов, нарушение функции искусственных клапанов сердца, паравальвулярные фистулы и внутрисосудистый гемолиз.

### **20.9.1. Кардиологические осложнения**

Клинически наиболее частым кардиологическим осложнением гестационного процесса является нарастание признаков недостаточности кровообращения, что обусловлено возрастающей нагрузкой на оперированное сердце. Нарастание сердечного выброса во время беременности приводит к увеличению трансвальвулярного градиента на любом протезированном клапане. Кроме увеличения трансвальвулярных градиентов выявлен еще ряд факторов развития и (или) усугубления сердечной недостаточности, среди которых наибольшее значение имеют сопутствующие некорригированные (или корригированные с неудовлетворительным результатом) пороки сердца. Во время беременности в связи с повышенной гемодинамической нагрузкой на миокард многоклапанные поражения сердца приобретают взаимоотношающее течение.

Увеличение гемодинамической нагрузки при беременности имеет особенно тяжелые последствия у пациенток, у которых до беременности имелся высокий функциональный класс (III, IV) сердечной недостаточности.

Другой важной причиной развития и усугубления сердечной недостаточности во время беременности является исходно тяжелое состояние больных, когда операция на сердце производилась при недостаточности

кровообращения II, III стадии, мерцательной аритмии, легочной гипертензии, атрио- и кардиомегалии, глубоких дистрофических изменениях в органах, кардиальном циррозе печени, сердечной кахексии. Хороший результат операции на сердце по мере развития беременности нивелируется за счет возрастающей гемодинамической нагрузки, что приводит к срыву неустойчивой компенсации кровообращения.

Следующим неблагоприятным фактором является малый срок (менее одного года) после операции на сердце. В этой группе больных наиболее часто прогрессирует недостаточность кровообращения во время беременности. Наилучшие показатели кардиореспираторной системы отмечаются у больных, перенесших операцию за 1–4 года до наступления беременности. Однако, по нашим наблюдениям, давность перенесенной операции не играет столь существенной роли в исходе беременности, как исходная тяжесть состояния больных и сопутствующие пороки сердца.

Гестационный процесс у трети наблюдаемых нами больных с протезированными клапанами сердца сопровождался развитием различных нарушений ритма сердца (эктопические аритмии, нарушения атриовентрикулярной проводимости, мерцательная аритмия), что у ряда больных, особенно при возникновении мерцательной аритмии, способствует прогрессированию сердечной недостаточности.

Кардиологические осложнения развиваются достоверно реже ( $p < 0,001$ ) у больных, перенесших протезирование аортального клапана (2,8%), по сравнению с больными, перенесшими протезирование митрального клапана (58,6%) и особенно многоклапанное протезирование (87,5%) [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003].

### 20.9.2. Тромбоэмболические осложнения, тромбоз искусственного клапана

Основным специфическим осложнением протезирования клапанов сердца являются тромбоэмболии. Ни один из искусственных клапанов (даже биологический) не предохраняет от тромбоэмболии в послеоперационном периоде, но риск их в настоящее время значительно уменьшен благодаря усовершенствованию протезов и адекватной антикоагулянтной терапии.

Частота тромбоэмболических осложнений варьирует, по данным разных авторов, составляя у пациентов с механическими клапанами и адекватной антикоагулянтной терапией от 0,5–0,7 до 1,9–3%

пациенто-лет при замене аортального клапана и от 0,5–0,9 до 2,8–5% пациенто-лет при замене митрального клапана [Grunkemeier et al., 2000]. Более низкая скорость кровотока через митральный протез по сравнению с аортальным способствует более частому развитию тромбоэмболических осложнений у пациентов с митральными протезами. При беременности риск тромбоэмболических осложнений значительно повышается, что обусловлено естественным состоянием гиперкоагуляции; кроме того, беременность является критическим периодом, когда клинически проявляются генетические формы тромбофилии и антифосфолипидный синдром. Тромбоз створчатого клапана связан с большим риском развития нарушений гемодинамики, так как даже тромб небольшого размера может нарушить движение обеих створок.

При беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца частота тромбоэмболических осложнений достигает 7–23% (в среднем — 13%), причем в 50% наблюдается тромбоз самого искусственного клапана [Elkayam et al., 2005]. Тромбоз протеза является одним из тяжелейших осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца. Тромбоз искусственных клапанов развивается в 0–0,5% случаев в год (для протеза аортального клапана) и в 0–3% случаев в год (для протеза митрального клапана), несмотря на антикоагулянтную терапию. Риск тромбоэмболии головного мозга у пациентов с тромбозом клапанов сердца составляет 12% [Lengyel et al., 1997]. Наиболее часто развитие тромбоза искусственных клапанов сердца связано с неадекватной антикоагулянтной терапией (в 50–70%). Кровотечение, вызванное приемом антикоагулянтов, продолжает быть одной из наиболее частых причин заболеваемости (от 1,3 до 2,7% пациенто-лет) и смертности (от 0,1 до 0,5% пациенто-лет) пациентов с искусственными клапанами сердца.

Артериальные тромбоэмболии у беременных с протезированными клапанами сердца могут иметь различную локализацию. Наиболее часто возникают тромбоэмболии в системе сосудов головного мозга и почечных артерий. Самыми частыми проявлениями кардиогенного тромбоза является неврологическая симптоматика и нарушения зрения (в 80–90% случаев) [Verstratae et al., 1998]. Неврологическая симптоматика, подвергающаяся обратному развитию в течение 24 ч, рассматривается как транзиторная ишемическая атака, сохраняющаяся в течение 3 нед. — как микроинсульт, более 3 нед. — как инсульт. Следует отметить, что до 50% случаев тромбоэмболических

осложнений при заболеваниях клапанов сердца недо-диагностируется, что обусловлено вариабельностью и непостоянностью симптоматики в условиях развития микротромбозов. В пользу тромботической природы ишемии миокарда свидетельствуют возраст пациента моложе 40 лет, отсутствие стеноза коронарных артерий по данным ангиографии, что говорит об отсутствии атеротромботической окклюзии.

При эхокардиографии у пациентов с тромбозами клапанов удается выявить увеличение градиента на клапане, наличие регургитации, однако «золотым стандартом» диагностики тромбоза клапана является чреспищеводная ЭхоКГ. Этот метод позволяет определить расположение, размер и структуру тромба. При небольшом тромбозе без окклюзии клапанного отверстия тромб часто может выявляться только при ее помощи.

Клиническая симптоматика при тромбозе клапана может развиваться постепенно, а в ряде случаев данное осложнение протекает бессимптомно вплоть до развития системных эмболий. Одним из наиболее ранних признаков начинающегося тромбоза клапана у наблюдавшихся нами больных явилась тотальная декомпенсация кровообращения, не поддающаяся медикаментозной терапии. Тромбоз клапана наиболее часто сопровождается развитием отека легких, острой сердечной недостаточности, что проявляется прогрессирующим нарастанием дыхательной недостаточности, набуханием шейных вен, снижением АД. Обструкция отверстия клапана приводит к развитию картины митрального стеноза. Возможно изменение аускультативной картины. Несомненным признаком начинающегося тромбоза являются повторные эпизоды артериальной эмболии с различной локализацией и особенно сочетание эмболических осложнений с декомпенсацией по большому кругу кровообращения. Результаты исследования гемостаза при тромбозе митрального клапана свидетельствуют о резкой гиперактивности тромбоцитов и хроническом ДВС-синдроме.

После установления диагноза тромбоза клапана срочно вводится гепарин в дозе 5000 ЕД внутривенно болюсно, затем продолжается внутривенная инфузия гепарином. *У пациенток с тромбозом искусственного клапана сердца возможно как оперативное лечение с заменой клапана, так и консервативное лечение с применением тромболитической терапии либо гепарина.* Тактика зависит от наличия или отсутствия окклюзии, пораженного клапана, давности тромбоза, тяжести клинических проявлений, возраста пациентки и наличия сопутствующих заболеваний.

Срочная операция по замене клапана показана у пациентов с жизнеугрожающими нарушениями гемодинамики без тяжелых сопутствующих заболеваний. Механический клапан заменяется на механический клапан, предпочтительно с менее выраженными тромботическими свойствами. Замена механического клапана на биологический протез возможна у пациентов при невозможности добиться адекватной антикоагуляции, при наличии противопоказаний к применению антикоагулянтов (например, вследствие недавно перенесенного внутричерепного кровоизлияния). Летальность при замене клапана составляет 8–50% и зависит главным образом от функционального класса сердечной недостаточности (18% при сердечной недостаточности IV класса по NYHA, 5% при сердечной недостаточности I–III класса). Замена клапана необходима при развитии тромбоза на фоне адекватной антикоагулянтной терапии, что может быть связано с высокими тромбогенными свойствами самого протеза. Экстренное оперативное вмешательство, выполняемое по жизненным показаниям и заключающееся в удалении тромбов и замене протезированного клапана, сопряжено с высоким риском для матери и плода и должно выполняться только при наличии противопоказаний к тромболитической терапии или ее неэффективности [Elkayam et al., 2005].

Тромболитическая терапия возможна у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства при тромбозе, связанном с неадекватной антикоагулянтной терапией или временными факторами риска тромбоза. Показаниями к тромболитической терапии могут служить значительные нарушения гемодинамики (сердечная недостаточность III или IV функционального класса по NYHA) [Lenguel et al., 1997]. При этом необходима дополнительная инфузия гепарина в течение 5–7 дней (целевое АЧТВ в 2 раза превышает норму), так как тромболитические препараты обладают способностью активировать тромбоцитарное звено гемостаза. Тромболитическая терапия проводится под постоянным контролем ЭхоКГ. При отсутствии эффекта в течение 24–72 ч (отсутствие уменьшения градиента давления на клапане при ЭхоКГ и улучшения гемодинамики) показано оперативное вмешательство.

Однако при тромболитической терапии не всегда удается достигнуть желаемого результата (эффективность процедуры составляет 70–80%) [Roudaut et al., 2003]. Возможно неполное восстановление функции створчатого клапана и развитие повторного тромбоза (до 38%), эмболий (18%) [Tong et al., 2004]. Риск

тяжелых кровотечений при тромболитической терапии составляет 5%. Летальность при операции репротезирования искусственного клапана после тромболитической терапии достигает 30% [Roudaut et al., 2003].

Несмотря на то что проведение тромболиза во время беременности считается противопоказанным, в мировой литературе имеется ряд примеров применения тромболитической терапии у беременных при угрожающих жизни состояниях (ТЭЛА, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, тромбозе вен головного мозга, тромбозе искусственных клапанов).

Тромболитическая терапия оказалась успешной у 3 пациенток с тромбозом искусственного клапана в митральной позиции, у одной пациентки наблюдался неполный эффект, что однако позволило ей благополучно доносить беременность, еще одна пациентка умерла от кардиогенного шока. У пациентки с тромбозом искусственного клапана в аортальной позиции тромболитическая терапия оказалась успешной; здоровый ребенок появился на свет путем кесарева сечения в 8 мес. беременности. У пациентки с тромбозом трикуспидального клапана наблюдалось вагинальное кровотечение, неполный эффект от процедуры, неудачная попытка повторной тромболитической терапии. В связи с выраженным нарушением гемодинамики и маточным кровотечением было произведено прерывание беременности, гистерэктомия и замена клапана. Таким образом, большинство из попыток тромболитической терапии при тромбозе искусственных клапанов сердца у беременных увенчались успехом, однако описаны случаи развития кровотечений, системной эмболизации, смертельных исходов. Интересно, что тромбоз клапанов во всех случаях наблюдался при переходе с варфарина на гепарин, что возможно свидетельствует о недостаточном контроле антикоагулянтной терапии в этот период времени. Частота преждевременных родов и самопроизвольных аборт при применении тромболиза лишь немногим выше, чем в общей популяции, и составляет 8%. Долгосрочные влияния тромболитической терапии на новорожденного изучены не были. Для получения окончательного ответа на вопрос об эффективности и безопасности тромболитической терапии при беременности необходимы рандомизированные испытания. На сегодняшний день можно сделать вывод: в связи с тем что частота осложнений со стороны матери при тромболитической терапии сходна с таковой в общей популяции и тромболитическая терапия не оказывает тератогенного эффекта на плод, тромболитики должны применяться в угрожающих жизни состояниях. Операция по замене

клапана в условиях искусственного кровообращения может быть сопряжена с большим риском для матери и плода, чем тромболитическая терапия [Jaigobin et al., 2000].

Альтернативным способом является *тромбэктомия*. Наибольший эффект при тромбэктомии наблюдается при тромбозе, связанном с неадекватной антикоагулянтной терапией или транзиторными факторами, обуславливающими развитие гиперкоагуляции, и при возможности хорошего доступа к искусственному клапану и полного удаления тромботических масс. Тромбэктомия наиболее просто выполняется при тромбозе дискового клапана в аортальной позиции. Визуализация протеза митрального клапана значительно затруднена в связи с тем, что тромбоз может быть скрыт на желудочковой поверхности клапана. При невозможности дополнительного трансортального доступа или поворота клапана для улучшения визуализации предпочтительнее произвести замену клапана.

При неокклюзивном тромбозе небольших размеров, при стабильной гемодинамике, при умеренной обструкции проводится *гепаринотерапия*. Применение гепарина целесообразно в случае, если тромбоз развился на фоне неадекватной антикоагулянтной терапии или отмене варфарина. После болюсного введения гепарина (5000 ЕД) продолжается постоянная внутривенная инфузия под контролем АЧТВ (целевое АЧТВ более чем в 2 раза превышает норму) и эхографическим контролем. При отсутствии клинического эффекта и положительной динамики на ЭхоКГ в течение 12–24 ч показано проведение тромболиза. Вне зависимости от пораженного клапана восстановление гемодинамики наблюдается в 85% случаев. Осложнения тромболитической терапии (системная тромбоэмболия, кровотечения) развиваются в 18% случаев, а смертельные исходы наблюдаются в 5,6% [Tong et al., 2004].

При развитии инсульта у пациенток с искусственными клапанами сердца при назначении антикоагулянтной терапии необходимо тщательно оценить соотношение риска рецидива тромбоза и трансформации ишемического инсульта в гораздо более прогностически неблагоприятный — геморрагический. Если при КТ, проведенной в течение 34–48 ч после развития симптомов инсульта, не выявляется геморрагического компонента, а зона ишемии не превышает 35% площади полушария, можно продолжить антикоагулянтную терапию в прежнем объеме. У пациентов с геморрагическим инсультом, большой

площадью ишемического поражения и неконтролируемой артериальной гипертензией непрямыми антикоагулянтами отменяют в среднем на 5 дней. В это время вместо варфарина применяется гепарином (целевое МНО = 1,5–2,0). Перед началом терапии варфарином состояние головного мозга снова оценивается при помощи КТ.

При благополучном исходе и успешном лечении тромбоземболических осложнений дальнейшее ведение зависит от срока беременности. Если тромбоземболия произошла в ранние сроки беременности, после проведения интенсивной терапии показано прерывание беременности. У наблюдавшихся нами больных тромбоземболические осложнения возникали во II–III триместрах беременности, когда время для искусственного аборта было упущено. Прерывание беременности путем операции малого кесарева сечения в остром периоде является крайне опасным из-за возможного ухудшения состояния больной (опасность развития сердечной недостаточности, тромбгеморрагических и других послеоперационных осложнений). Поэтому наиболее целесообразным считается продолжение беременности в условиях специализированного кардиоакушерского стационара до срока 35–36 нед. и родоразрешение через естественные родовые пути. Если артериальные эмболии возникают ближе к сроку родов и сохраняются остаточные симптомы осложнения, то родоразрешение следует проводить путем операции кесарева сечения.

Наши наблюдения показали, что при появлении признаков дисфункции протеза, указывающих на начинающийся тромбоз клапана, искусственное прерывание беременности не является методом выбора улучшения состояния больной. В литературе описан ряд успешных случаев замены клапана у беременных в условиях искусственного кровообращения при сохранении беременности. При этом операционная летальность у матерей приблизительно соответствует таковой в общей популяции (1,5–5%) [Parry et al., 1996]. В то же время экстренное прерывание беременности у пациентки с тромбозом клапана еще больше усугубляет изменения гемодинамики, кроме того, сама по себе операция кесарева сечения создает условия для прогрессирования тромбоза. То же самое относится и к одномоментному проведению кесарева сечения и замены клапана. Летальность при такой сочетанной операции может быть значительно выше.

В период с 2003 по 2006 гг. на базе родильного дома № 67 мы зарегистрировали и проанализировали 7 случаев тромбозов механических клапанов

сердца во время беременности у пациенток в возрасте от 20 до 30 лет (средний возраст 25,7 лет). В 6 случаях наблюдался тромбоз клапанов в митральной позиции, в одном случае — в трикуспидальной. В 3 случаях наблюдался тромбоз шарового клапана, в 1 случае — дискового, в 3 случаях — створчатого. У одной пациентки были протезированы одновременно митральный и аортальный клапан. Тромбоз клапана у всех пациенток был подтвержден при помощи чреспищеводной ЭхоКГ. У всех пациенток проводилось определение генетических форм тромбофилии: мутаций FV Leiden, протромбина G20210A, MTHFR C677T, полиморфизмов генов PAI-1 675 4G/5G, t-PA I/D, фибриногена -455G/A, GPIIb 434C/T, GPIa 807C/T, GPIIa 1565T/C, рецепторов ангиотензина II 1166A/C, ангиотензиногена 704T/C, фактора Хагемана 46C/T. У всех пациенток были определены маркеры АФС: ВА, аКЛ, анти-β<sub>2</sub>-GPI, антитела к аннексину V и протромбину.

Пациентки были доставлены в стационар с подозрением на тромбоз клапанов при сроке 8–28 нед. беременности. Осложнения беременности в анамнезе, включая ВУЗРП, тяжелые формы гестозов, преждевременные роды, антенатальную гибель плода, синдром потери плода были выявлены у 3 пациенток, 3 пациентки были первородящими. У 4 пациенток наблюдались тромбоземболические осложнения в анамнезе: инсульт у 2 пациенток (у 1 из них 2 инсульта в анамнезе), илеофemorальный тромбоз после кесарева сечения в 1 случае, тромбоз почечной и селезеночной вены в 1 случае. Во время беременности 5 пациенток получали непрямыми антикоагулянтами (МНО = 2,5–3,5), 2 пациентки получали НМГ в низких дозах. Одна пациентка в течение месяца во время беременности не принимала никакие антикоагулянты. Ни у одной пациентки не наблюдалось развития тяжелой сердечной недостаточности и нарушений гемодинамики. После диагностики тромбоза клапана пациентки получали НМГ в высоких дозах (фраксипарин 1 г/сут). Тяжелые геморрагические осложнения на фоне терапии НМГ наблюдались у 1 пациентки: субдуральная гематома развилась через 2 дня после перехода с фенилина на НМГ и была успешно дренирована. Беременность закончилась рождением живого ребенка у 2 пациенток (28,6%), у остальных пациенток беременность была прервана до 28-й недели беременности. Одна пациентка умерла через 48 ч после операции по замене клапана и кесарева сечения (обе операции приводились одномоментно). При аутопсии была выявлена тромбоземболия легочной артерии и окклюзия церебральных

сосудов. У всех пациентов выявлялись маркеры хронического ДВС-синдрома и гиперфункция тромбоцитов. Повышенный уровень D-димера (от 1 до 4 мкг/мл при норме менее 0,5 мкг/мл) выявлен у всех пациенток, что позволяет сделать вывод о выраженной активации коагуляции. В 100% случаев были выявлены АФА и мультигенная тромбофилия (4 гетерозиготные формы одновременно у 6 пациенток и 5 генетических форм тромбофилии, включая 1 гомозиготную форму у 1 пациентки). Мутация MTHFR C677T: гетерозиготная форма (+/-) выявлена у 5 пациенток, гомозиготная форма (+/+) — у 1 пациентки; полиморфизм генов PAI-1 675 4G/5G +/- — в 3 случаях, 675 4G/5G +/+ — в 3 случаях, t-PA I/D +/- и +/+ — в 2 случаях, фактора Хагемана 46C/T +/+ и +/- — у 1 пациентки, фибриногена 455G/A +/+ и +/- — у 1 и 3 пациенток соответственно; FV Leiden +/- — в 1 случае, мутация протромбина G20210A +/- — у 2 пациенток, полиморфизм тромбоцитарных рецепторов GPIIb/IIIa 434C/T +/- и рецепторов ангиотензина II 1166A/C +/- — в 1 случае. Волчаночный антикоагулянт, анти- $\beta_2$ -GPI, aКЛ, антитела к аннексину V и протромбину выявлены у 3, 6, 2, 3 и 1 пациентки соответственно.

*Проведенное исследование позволило нам сделать следующие выводы*

1. Основными причинами развития тромбоэмболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца являются:

- естественное состояние гиперкоагуляции, характерное для беременности;
- неадекватный контроль/полное отсутствие антикоагулянтной терапии во время беременности;
- наличие генетических и приобретенных дефектов гемостаза.

Выявление АФС и мультигенных форм тромбофилии в 100% случаев позволяет по-новому взглянуть на патогенез тромбозов клапанов во время беременности. Наиболее неблагоприятным в отношении тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца является сочетание мультигенных форм тромбофилии и АФС. Возможный патогенез тромбоэмболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца во время беременности представлен на рис. 20.2.

2. Крайне важным является адекватный контроль терапии у пациенток с искусственными клапанами сердца во время беременности. Значи-

тельное повышение уровня D-димера у всех пациенток позволило заподозрить наличие тромбоэмболических осложнений.

3. При планировании беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца мы считаем целесообразным проведение анализа на генетические формы тромбофилии и АФС. Это позволит более точно прогнозировать риск развития тромбоэмболических и акушерских осложнений, а также поможет подобрать более адекватную антикоагулянтную терапию. Так, по последним данным литературы, есть сведения о неэффективности варфарина для профилактики рецидива тромбозов до 50% случаев [Khamashta, 2006]. При этом наиболее эффективной, патогенетически обоснованной тактикой профилактики акушерских осложнений у пациенток с АФС является комбинированная терапия НМГ и с низкими дозами аспирина [Kutteh et al., 1996]. НМГ предлагается также в качестве препарата выбора у пациенток с АФС, резистентных к терапии варфарином [Khamashta, 2006]. Однако безопасность и эффективность применения НМГ во время беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца и аномалиями гемостаза требует дальнейшего изучения.

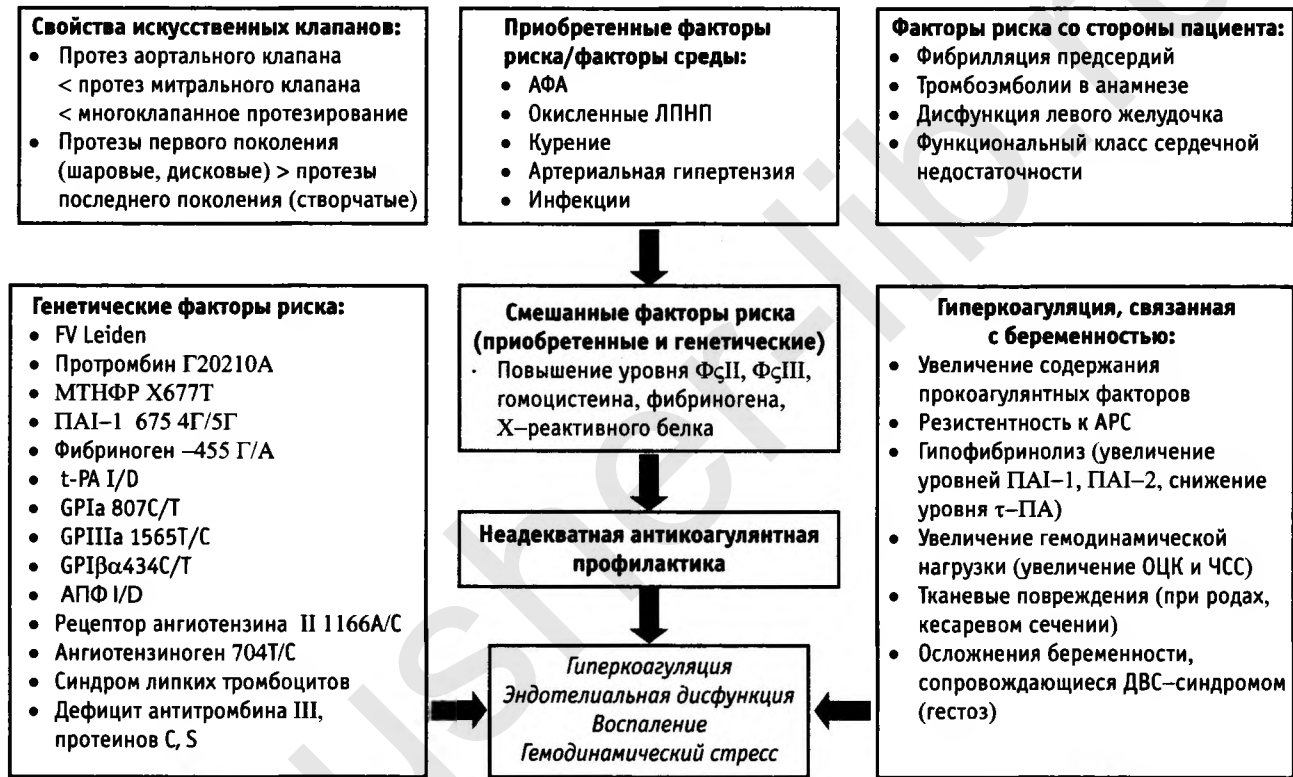
#### **Клинический пример**

Пациентка 3., 30 лет, поступила в клинику с жалобами: на тянущие боли внизу живота, одышку при небольшой физической нагрузке.

*Диагноз при поступлении.* Беременность 28 нед., головное предлежащие, вялотекущий ревматизм, сочетанный митрально-аортальный порок сердца с преобладанием аортальной недостаточности, состояние после протезирования митрального клапана шаровым протезом (1992 г.). Недостаточность кровообращения I стадии.

*Из анамнеза известно,* что с детства пациентка страдала частыми ангинами; в 10 лет развилась ревматическая атака (артрит крупных суставов — коленных, голеностопных, локтевых), в 15 лет диагностирован порок митрального клапана. В связи с нарастанием признаков сердечной недостаточности в 1992 г. проведено протезирование митрального клапана шаровым протезом. После операции отметила значительное уменьшение симптомов. В 26 лет выявлена аортальная недостаточность. Поражение сердца прогрессировало несмотря на бициллинопрофилактику. После протезирования митрального клапана пациентка постоянно получала фенилин, который 4–5 лет назад был заменен на варфарин; МНО контролировала нерегулярно.





**Тромбоз искусственных клапанов сердца при беременности**

**Рис. 20.2.** Патогенез тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца

**Акушерско-гинекологический анамнез.** Менструации с 14 лет, установились сразу, по 5–7 дней, умеренные, нерегулярные, цикл — 24–30 дней. Бесплодие в течение 8 лет.

Данная беременность первая, наступила самопроизвольно, протекала с угрозой прерывания на 12-й неделе (стационарное лечение с положительным эффектом). При УЗИ с доплеровским мониторингом выявлено увеличение тонуса матки, нарушение кровотока Ia степени; размеры плода соответствуют сроку беременности. С 12-й недели беременности вновь перешла с варфарина на фенилин, который принимала до 28-й недели беременности (до настоящей госпитализации). Контроль МНО нерегулярный. Во время беременности отметила постепенное нарастание одышки.

Наследственный анамнез не отягощен.

**При осмотре** обращает на себя внимание: при аускультации: систолический на верхушке, грубый систоло-диастолический шум в 3-м межреберье, проводящийся на сосуды шеи; при перкуссии: увеличение относительной тупости сердца (верхняя граница — 2-е межреберье, левая граница — +3 см от среднеключичной линии); печень не увеличена; отеков нет.

При поступлении проводилась следующая терапия: аспаркам, рибоксин, бруфен по 1 таб. 3 раза в день, курантил по 1 таб. 4 раза в день, фенилин по 1,25 таб. 1 раз в день, актовегин 200 мл в 400 мл 5% раствора глюкозы в/в капельно.

**При исследовании гемостаза** выявлено: АЧТВ — 43 с ( $N = 20-40$  с), ПИ = 40%, РКМФ — 14% ( $N = 3-4\%$ ), D-димер — 1,5 мкг/л ( $N < 0,5$  мкг/л). Тромбоэластография:  $ma = 52$  ( $N = 48-52$ ),  $r + k = 16$  ( $N = 19-27$ ). Функция тромбоцитов: агрегация с АДФ — 22%, с ристомидином — 30% ( $N = 30-50\%$ ).

Заключение: хронометрическая гиперкоагуляция, структурная изокоагуляция, функция тромбоцитов снижена, активация системы гемостаза, хронический ДВС-синдром, проба на волчаночный антикоагулянт положительная.

**При расширенном исследовании гемостаза** обнаружены генетические формы тромбофилии — гетерозиготная форма мутации МТНFR C677T, гетерозиготная мутация FV Leiden, полиморфизм 455G/A гена фибриногена (гетерозиготная форма), полиморфизм 1565T/C гена тромбоцитарного гликопротеина GPIIb (гетерозиготная форма). Выявлены антитела к  $\beta_2$ -GPI в средних титрах (20 ЕД/мл).

При эхокардиографии выявлена дисфункция митрального клапана. Заподозрен тромбоз искусственного клапана. Назначена терапия фраксипарином в дозе 0,6 мл/сут с переходом на 0,9 мл. Фенилин отменен. На фоне терапии фраксипарином уровень D-димера составил 3 мкг/мл.

При чреспищеводной ЭхоКГ диагноз тромбоза клапана не подтвердился. Терапия фраксипарином в дозе 0,9 мл была продолжена.

Через 2 дня после назначения фраксипарина пациентка отметила носовое кровотечение (остановлено самостоятельно) и сильную головную боль. В течение двух дней отмечала нарастание головных болей вплоть до «нестерпимых», однократную рвоту. Очаговая неврологическая симптоматика

не выявлялась. При компьютерной томографии выявлена субдуральная гематома со смещением срединных структур на 1,3 см. Произведено дренирование гематомы, при котором было удалено 100 мл жидкости. Доза фраксипарина снижена до 0,6 мл/сут. При контрольной КТ — в пределах нормы. При более подробном выяснении анамнеза оказалось, что до поступления в стационар пациентка несильно ударила головой.

В дальнейшем беременность протекала без осложнений. На фоне метаболической терапии отмечена нормализация маточно-плацентарного кровотока. На сроке 37 нед. проведено плановое кесарево сечение. Родился мальчик 2280 г, 45 см, 8/9 по шкале Апгар. Фраксипарин отменен за 24 ч до кесарева сечения, вечером после операции фраксипарин введен в дозе 0,3 мл на следующей день — в дозе 0,6 мл и назначен варфарин в дозе 5 мг под контролем МНО. Фраксипарин отменен через 6 дней после родоразрешения (при достижении МНО  $> 2,0$  в течение 48 ч).

**Обсуждение.** Беременность у пациентки связана с высоким риском как со стороны матери, так и со стороны плода. Наличие у пациентки сочетанного порока сердца и протеза митрального клапана являются факторами риска декомпенсации сердечно-сосудистой системы во время беременности. Важно отметить, что митральная позиция протезированного клапана и его тип (клапан старого образца — шаровой) являются важными факторами риска тромбозмембральных осложнений. Обращает также на себя внимание наличие у пациентки комбинированной формы тромбофилии, а именно мультигенной тромбофилии (включая одну из самых тромбогенных мутаций FV Leiden), и циркуляции АФА (ВА и анти- $\beta_2$ -GPI). Наличие тромбофилического состояния косвенно подтверждает и бесплодие у пациентки в течение 8 лет.

Отмечено, что контроль терапии варфарином у пациентов с АФС сопряжен со значительными трудностями. В присутствии ВА возможно удлинение коагуляционных тестов, при этом значения МНО могут неадекватно отражать уровень антикоагуляции. Кроме того, в ряде случаев у пациентов с АФС выявляются выраженные скачки МНО [Khamashta, 2006]. Следовательно, у таких пациентов повышается риск как тромбозмембральных, так и геморрагических осложнений. У обсуждаемой пациентки важнейшим фактором риска как тромбозмембральных, так и кровотечений является нерегулярный контроль антикоагулянтной терапии, что особенно опасно во время беременности в условиях физиологической активации гемостаза. Естественно, наличие генетических и приобретенных тромбофилий способствует еще большей декомпенсации системы гемостаза.

Еще раз отметим, что оптимальным методом диагностики тромбоза клапанов сердца является чреспищеводная ЭхоКГ. При небольших размерах тромба при отсутствии окклюзии и нарушения гемодинамики признаки тромбоза клапана могут выявляться только при чреспищеводной ЭхоКГ и не обнаруживаться при трансэзофагеальной ЭхоКГ. Высокая доза фраксипарина (0,9 мл) была назначена в связи с подозрением на тромбоз митрального клапана (по данным ЭхоКГ и при выявлении активации системы гемостаза, в том числе и повышения уровня D-димера до 1,5 мкг/мл).

В связи с указанием на травму головы можно предполагать наличие у пациентки хронической субдуральной гематомы. Резкое ухудшение состояния могло быть спровоцировано избыточной антикоагуляцией. Согласно данным литературы, большинство осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца развивалось именно в момент перехода с варфарина на гепарин [Chan et al., 2000]. Вероятно, это объясняется неадекватным подбором дозы препаратов и потерей контроля над уровнем антикоагуляции. Поэтому при переходе на НГ/НМГ у таких пациенток необходим тщательный мониторинг. При переходе с непрямых антикоагулянтов на прямые рекомендуется отмена варфарина на 2 дня (до снижения МНО < 2,0) и переход на фраксипарин с постепенным увеличением дозы (например, 0,3 мл фраксипарина 1 раз в день на третий день после отмены варфарина и 0,3 мл фраксипарина 2 раза в день на четвертый день; в дальнейшем доза фраксипарина корректируется под контролем D-димера). Возможно, развития тяжелого геморрагического осложнения у пациентки можно было бы избежать при наличии технической возможности к проведению экстренной чреспищеводной ЭхоКГ (если бы диагноз не подтвердился сразу, не возникло бы необходимости в назначении высоких доз фраксипарина). Кроме того, важно помнить, что появление сильных головных болей у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, может быть первым признаком развития тяжелого геморрагического осложнения и требует проведения инструментальных методов диагностики в срочном порядке (КТ, МРТ).

Крайне интересны показатели гемостаза, выявленные у пациентки на фоне формирования гематомы (на второй день после возникновения головных болей): АЧТВ — 42 с ( $N = 20-40$  с), ПИ — 79%, РКМФ — 16% ( $N = 3-4\%$ ), D-димер — 3 мкг/л ( $N < 0,5$  мкг/л). Тромбоэластография:  $ma = 64$  ( $N = 48-52$ ),  $r + k = 16$  ( $N = 19-27$ ). Функция тромбоцитов: агрегация с АДФ — 42%, с ристомидином — 64% ( $N = 30-50\%$ ).

**Заключение:** гиперкоагуляция, активация тромбоцитов, хронический ДВС-синдром, проба на волчаночный антикоагулянт положительная. То есть формально на фоне развития геморрагического осложнения не выявлено признаков гипокоагуляции. Интересно, что высокий уровень D-димера может отражать не усиленное тромбообразование, а активацию фибринолиза при формировании гематомы.

### 20.9.3. Инфекционный эндокардит протезов

Вторым по частоте серьезным специфическим осложнением у больных с искусственными клапанами является протезный эндокардит, который встречается у 0,7–3,8% больных преимущественно в первые 2–3 года после операции. Частота инфекционного эндокардита у беременных составляет 1 на 8000. Летальность при этом осложнении, по данным разных авторов, достигает 50–100%. В литературе с 1965 г. встречается описание 68 случаев инфекционного эндокардита при беременности. В основном инфекци-

онный эндокардит возникает у пациенток с заболеваниями клапанов сердца и при внутривенном введении различных препаратов. Летальность у беременных составила 22%, у плода — 17,7% [Campuzano et al., 2003]. Наибольшая летальность отмечается у пациенток с эндокардитом аортального клапана (42%), а наименьшая (8%) — при эндокардите трикуспидального клапана. Низкая эффективность антибактериального лечения объясняется тем, что инфекция, внедряясь в синтетическое покрытие протеза и шовный материал, становится труднодоступной для непосредственного воздействия антибиотиков. В большинстве случаев эндокардит сопровождается тромбозом и тромбоз эмболиями, нередко приводит к образованию околопротезных фистул или отрыву протеза.

Физикальные данные инфекционного эндокардита, т.е. начальные стадии этого осложнения, нередко остаются незамеченными. Диагностика дисфункций протезов при тромбозах и инфекционных эндокардитах трудна даже при использовании трансторакальной ЭхоКГ. Поэтому в последние годы большое внимание получил метод чреспищеводной ЭхоКГ, который позволяет избежать снижений амплитуды акустических волн вследствие наличия подкожного жирового слоя и мышц, а также протезированных и кальцинированных клапанов сердца. Чреспищеводная ЭхоКГ обеспечивает непосредственную близость сканирующей поверхности датчика к стенке сердца и, следовательно, более четкую и ясную визуализацию полостей и клапанов сердца.

При выявлении симптомов инфекционного эндокардита впервые во время беременности необходимо лечение антибиотиками широкого спектра действия. Тактика лечения не отличается от таковой у небеременных. Следует однако отметить, что вследствие увеличения ОЦК и скорости клубочковой фильтрации при беременности сокращается период циркуляции в крови антибактериальных препаратов, особенно тех препаратов, которые выводятся через почки (пенициллины, цефалоспорины). Поэтому при возможности целесообразным является определение концентрации антибиотиков в крови для подбора адекватной дозы препарата. В период ремиссии или некоторого улучшения состояния больной показано досрочное прерывание беременности по витальным показаниям (артифициальный аборт в ранние и кесарево сечение в поздние сроки беременности) в связи с высоким риском пролонгирования беременности для матери и высокой вероятностью гибели плода. В большинстве случаев единственным путем санирования очага

инфекции является операция — удаление инфицированного протеза с репротезированием. Родоразрешение должно производиться в срочном порядке, не дожидаясь созревания легких плода. Методом выбора при родоразрешении при любом сроке беременности является кесарево сечение в связи с высоким риском отрыва вегетаций и системной эмболизации во втором периоде родов [Campruzano et al., 2003].

Четких рекомендаций по профилактике инфекционного эндокардита у пациенток с заболеваниями клапанов сердца не существует. Учитывая тяжесть течения инфекционного эндокардита и его последствия у беременных, подход к каждой пациентке должен быть индивидуальным. В условиях высокого риска развития инфекционного эндокардита (протезированные клапаны сердца, исключая биопротезы и гомотрансплантаты, ранее перенесенный инфекционный эндокардит, сложные врожденные пороки синего типа, такие как транспозиция крупных артерий, тетрада Фалло) за 2–3 дня до предполагаемого срока родов рекомендуется назначение максимальных доз антибиотиков широкого спектра действия с целью профилактики развития местной инфекции и инфицирования в области протезированных клапанов.

Рассмотрим вопрос о необходимости антитромботической терапии при эндокардите у пациентов с искусственными клапанами сердца. Эндокардит клапана является тяжелейшим, потенциально летальным осложнением у пациентов с искусственными клапанами сердца. Риск тромбоэмболических осложнений при этом достигает 50%, а геморрагических — 14%. Риск тромбоэмболических осложнений выше у пациентов с острым эндокардитом по сравнению с пациентами с подострым эндокардитом, при поражении митрального клапана по сравнению с аортальным, у пациентов с эндокардитом механического клапана по сравнению с пациентами, у которых поражен собственный клапан или биопротез. При применении антикоагулянтной терапии риск тромбозов снижается в 6–9 раз. Таким образом, антикоагулянтная терапия у пациентов с эндокардитом при наличии механических клапанов является оправданной несмотря на высокий риск кровотечений. При этом необходимо перейти с варфарина на гепарин (целевое АЧТВ в 1,5–2 раза больше нормы) [Hirsh, 2005]. Таким образом, появляется больше возможностей контроля антикоагулянтной терапии, особенно в условиях необходимости оперативного вмешательства или развития геморрагических осложнений. У пациентов с биопротезами или при поражении собственных

клапанов сердца антикоагулянтная терапия показана только при наличии дополнительных факторов риска (фибрилляции предсердий) в связи с высоким риском тяжелых кровотечений.

#### 20.9.4. Нарушение функции искусственных клапанов сердца

Нарушение функции механических клапанов сердца из-за разрушения запирательных элементов (шарика, диска) и отлома стоек (дужки клапана Bjork—Shiley) описаны, но встречаются очень редко. Долговечность биологических клапанов обратно пропорциональна возрасту пациента. У лиц старше 35 лет 90–95% клапанов сохраняют свою функцию в течение 6–7 лет. К 10 годам таких клапанов остается приблизительно 70–80%. Исследования показали, что у пациентов моложе 35 лет функция протеза через 10 лет после имплантации не изменяется только у 55% пациентов. Кроме того, митральные клапаны разрушаются быстрее, чем аортальные. Возможно, что наряду с несовершенством конструкции биопротезов и особенностями гемодинамики причиной их дегенерации и кальцификации являются используемые в настоящее время методы консервации, которые не препятствуют проникновению кальция в ткань при различных обменных нарушениях в организме больного. В этом направлении ведутся интенсивные научные поиски.

#### 20.9.5. Паравальвулярные фистулы

Значительно ухудшают результаты протезирования клапанов сердца паравальвулярные фистулы, наблюдающиеся у 1,8–8% больных. Причинами их образования являются грубый кальциноз фиброзного кольца, наличие инфекции, технические ошибки. Фистулы могут образовываться при токсическом воздействии глутарового альдегида на фиброзное кольцо при вшивании плохо отмытого от консерванта биопротеза. Клинические проявления этого осложнения зависят от величины и объема регургитации. При прогрессирующем нарушении кровообращения рекомендуется операция ушивания фистулы или репротезирование.

#### 20.9.6. Внутрисосудистый гемолиз

Современные модели механических и тем более биологических клапанов не вызывают значительной травмы эритроцитов, и внутрисосудистый гемолиз

не играет большой роли даже при многоклапанном протезировании.

#### **20.9.7. Акушерские осложнения у пациенток с искусственными клапанами сердца**

Среди акушерских осложнений наиболее характерным является развитие гестоза (28,9%), что превышает частоту этой патологии во всей популяции больных пороками сердца, где она составляет 17–19,2%. Частое развитие гестоза у наблюдавшихся больных можно объяснить имеющимися у них сосудистыми нарушениями, тромбофилией, недостаточностью кровообращения и ДВС-синдромом.

Развитие позднего гестоза у больных с клапанными протезами сердца способствует нарастанию сердечной недостаточности, повышает и без того высокий риск тромбоземболических осложнений, усугубляя течение ДВС-синдрома. Гестоз участвует, наряду с другими причинами (гемодинамические сдвиги, активный ревматизм, нарушения дыхательной функции легких, гемостаза), в формировании плацентарной недостаточности и ВУЗРП.

Частым осложнением беременности является угроза ее прерывания (23,7–80%), что превышает частоту этой патологии (18,6–20%) в общей популяции больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и связывается в настоящее время с циркуляцией АФА у беременных с протезированными клапанами сердца и наличием тромбофилии другого генеза.

Высокая частота таких осложнений в родах, как преждевременное и раннее излитие околоплодных вод (26%), быстрые и стремительные роды (13,5%), соответствует частоте этой патологии у больных с пороками сердца.

Патологическая кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периоде, возникая в несколько раз чаще, чем у здоровых рожениц, составила, по материалам специализированного перинатального центра Городской клинической больницы № 67 в 1970–1980-е годы, 16,8% с тенденцией к снижению в последующие годы до 4,5% [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003]. Объем и частота патологической кровопотери находятся в прямой зависимости от стадии недостаточности кровообращения. Она достигает 11,6–30,7% у декомпенсированных больных и зависит в основном от изменений системы гемостаза и реологических свойств крови.

У больных с клапанными протезами сердца патологическая кровопотеря в последовом и раннем

послеродовом периоде встречается наиболее часто, что, по мнению ряда авторов, в значительной мере обусловлено изменениями системы гемостаза как в результате кардиальной патологии, так и вследствие постоянного приема антикоагулянтов.

В наших наблюдениях патологическая кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периодах развилась у 11,4% больных, гематомы мягких тканей передней брюшной стенки — у 8,5% больных.

#### **20.9.8. Перинатальные осложнения**

Согласно нашим данным, осложненное течение беременности у женщин, перенесших протезирование клапанов сердца, привело к формированию перинатальной патологии: у  $85,0 \pm 7,9\%$  беременных выявлялось нарушение маточно-плацентарного кровотока, у  $41,3 \pm 5,7\%$  — ВУЗРП, у  $23,8 \pm 6,6\%$  — хроническая гипоксия [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003]. Перечисленные показатели имеют достоверную тенденцию к ухудшению у беременных с недостаточностью кровообращения II–III стадий по сравнению с беременными при недостаточности кровообращения 0–I стадий.

#### **20.10. Тактика ведения пациенток при нарушении функции искусственных клапанов во время беременности**

Во время гестации может возникнуть необходимость в замене собственного пораженного клапана, который не справляется с возросшей нагрузкой, или в реплантации нового клапана при дисфункции протеза, если операция была произведена до беременности. Вопрос о дальнейшем ведении беременности решается индивидуально, в зависимости от клинических проявлений и срока беременности, совместно с кардиохирургом и кардиологом. Необходимо определение наиболее безопасного времени проведения оперативного вмешательства для матери и плода. По мнению одних авторов, операция замены клапана с использованием искусственного кровообращения может быть выполнена с минимальным возможным риском для матери (послеоперационная летальность при этом составляет 3–6%). Остающийся тем не менее значимый риск для плода (летальность около 20–30% в ранних исследованиях) можно уменьшить, выполняя вмешательство во II триместре. В это время удается избежать тератогенных эффектов, возникающих при операциях, проводимых в I триместре, и фетоплацентарной недостаточности III триместра

беременности. В качестве альтернативы возможно проведение оперативного вмешательства по замене клапанов сразу после родоразрешения путем кесарева сечения. Первое сообщение об успешно проведенном кесаревом сечении с последующей заменой клапана, используя искусственное кровообращение, относится к 1981 г. Другие авторы на основе исследований показали, что риск для матери минимален, если операция замены клапана проводится в I или во II триместрах; риск для плода является минимальным, если вмешательство проводится после кесарева сечения и, конечно, когда операция проводится в ближайшие сроки после родов. Однако следует отметить, что для матери риск повышается при проведении оперативного вмешательства сразу после родов. Так, летальность при замене аортального клапана сразу после операции кесарева сечения составила 11% [Weiss et al., 1998].

При митральном стенозе у беременных возможно выполнение закрытой митральной комиссуротомии, которая должна выполняться при сроке беременности 14–26 нед. В более поздние сроки (37–39 нед.) необходимо одновременно делать кесарево сечение.

При операциях замены клапанов сердца с использованием искусственного кровообращения у беременной женщины проводят тщательное наблюдение за физиологическим статусом обоих пациентов: матери и плода. Для этого должны использоваться инвазивная катетеризация периферической и легочной артерий, а также мониторинг сокращений матки и частоты сердечных сокращений плода.

Искусственное кровообращение должно поддерживать высокую скорость кровотока и высокое давление, чтобы обеспечить требуемую плацентарную перфузию. Большое внимание должно быть уделено контролю частоты сердечных сокращений плода. В некоторых центрах для предотвращения брадикардии и гипоксии плода при применении искусственного кровообращения считается целесообразным поддерживать нормотермию. Вазопрессоры, особенно  $\alpha$ -адренергические агонисты, могут вызывать спазм маточной артерии и сосудов плаценты и приводить к гипоксии плода. Если требуется фармакологическая поддержка вазопрессорами, то низкие дозы допамина (4–8 мг/кг/мин) оказываются достаточными, чтобы обеспечить необходимую поддержку и умеренное расширение маточной артерии.

Прогрессирующее нарушение кровообращения при развитии специфических осложнений требует безотлагательного досрочного прерывания беременности.

## Литература

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-X, 2003. — 904 с.

Badduke B.R., Jamieson W.R., Miyagishima R.T. et al. Pregnancy and childbearing in a population with biologic valvular prostheses // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1991. — V. 102 (2). — P. 179–186.

Barbosa P.J., Lopes A.A., Feitosa G.S. et al. Prognostic factors of rheumatic mitral stenosis during pregnancy and puerperium // Arq. Bras. Cardiol. — 2000. — V. 75 (3). — P. 215–224.

Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J., Ginsberg J.S. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126 (Suppl. 3). — P. 627S–644S.

Bonow R.O., Carabello B., de Leon A.C. et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease) // J. Heart Valve Dis. — 1998. — V. 7 (6). — P. 672–707.

Campuzano K., Roqu H., Bolnick A. et al. Bacterial endocarditis complicating pregnancy: case report and systematic review of the literature // Arch. Gynecol. Obstet. — 2003. — V. 268. — P. 251–255.

Chambers J.C., Somerville J., Stone S., Ross D.N. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series // Circulation. — 1997. — V. 96 (7). — P. 2206–2214.

Chan W.S., Anand S., Ginsberg J.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature // Arch. intern. Med. — 2000. — V. 160 (2). — P. 191–196.

Chesebro J.H., Adams P.C., Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1986. — V. 8 (6, Suppl. B). — P. 41B–56B.

Dore A., Somerville J. Pregnancy in patients with pulmonary autograft valve replacement // Europ. Heart J. — 1997. — V. 18 (10). — P. 1659–1662.

Elkayam U., Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2005. — V. 46 (3). — P. 403–410.

Elkayam U., Singh H., Irani A., Akhter M.W. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. — 2004. — V. 9 (2). — P. 107–115.

*Frewin R., Chisholm M.* Anticoagulation of women with prosthetic heart valves during pregnancy // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — V. 105 (7). — P. 683–686.

*Ginsberg J.S., Bates S.M.* Management of venous thromboembolism during pregnancy // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — V. 1 (7). — P. 1435–1442.

*Goldsmith I., Turpie A.G., Lip G.Y.* Valvar heart disease and prosthetic heart valves // *BMJ.* — 2002. — V. 325 (7374). — P. 1228–1231.

*Grunkemeier G.L., Li H.H., Naftel D.C. et al.* Long-term performance of heart valve prostheses // *Curr. Probl. Cardiol.* — 2000. — V. 25 (2). — P. 73–154.

*Hameed A., Karaalp I.S., Tummala P.P. et al.* The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2001. — V. 37 (3). — P. 893–899.

*Hirsh J.* Guidelines for antithrombotic therapy. Fifth edition. — London: BC Decker Inc., Hamilton, 2005. — 121 p.

*Hung L., Rahimtoola S.H.* Prosthetic heart valves and pregnancy // *Circulation.* — 2003. — V. 107 (9). — P. 1240–1246.

*Idir M., Madonna F., Rondant R.* Collapse and massive pulmonary edema secondary to thrombosis of a mitral mechanical heart valve prosthesis during low-molecular weight-heparin therapy // *J. Heart Valve Dis.* — 1999. — V. 8. — P. 303–304.

*Iturbe-Alessio I., Fonseca M.C., Mutchinik O. et al.* Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — V. 315 (22). — P. 1390–1393.

*Jaigobin C., Silver F.L.* Stroke and pregnancy // *Stroke.* — 2000. — V. 31. — P. 2948–2951.

*Jamieson W.R., Lemieux M.D., Sullivan J.A. et al.* Medtronic intact porcine bioprosthesis — 10 years' experience // *Ann. Thorac. Surg.* — 1998. — V. 66 (Suppl. 6). — P. S118–S121.

*Jamieson W.R., Miller D.C., Akins C.W. et al.* Pregnancy and bioprostheses: influence on structural valve deterioration // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — V. 60 (Suppl. 2). — P. S282–S286.

*Jamieson W.R., Rosado L.J., Munro A.I. et al.* Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: primary tissue failure (structural valve deterioration) by age groups // *Ann. Thorac. Surg.* — 1988. — V. 46 (2). — P. 155–162.

*Khamashta M.A.* Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. Second edition. — London: Springer, 2006. — 598 p.

*Kim B.J., An S.J., Shim S.S. et al.* Pregnancy outcomes in women with mechanical heart valves // *J. Reprod. Med.* — 2006. — V. 51 (8). — P. 649–654.

*Kutteh W.H.* Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — V. 174 (5). — P. 1584–1589.

*Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al.* Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 349. — P. 146–153.

*Lengyel M., Fuster V., Keltai M. et al.* Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1997. — V. 30 (6). — P. 1521–1526.

*Leonhardt G., Gaul C., Nietsch H.H. et al.* Thrombolytic therapy in pregnancy // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2006. — V. 21 (3). — P. 271–276.

*Levine H.J., Pauker S.G., Eckman M.H.* Antithrombotic therapy in valvular heart disease // *Chest.* — 1995. — V. 108 (Suppl. 4). — P. 360S–370S.

*O'Brien M.F., Harrocks S., Stafford E.G. et al.* The homograft aortic valve: a 29-year, 99,3% follow up of 1,022 valve replacements // *J. Heart Valve Dis.* — 2001. — V. 10 (3). — P. 334–344.

*Oran B., Lee-Parritz A., Ansell J.* Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — V. 92 (4). — P. 747–751.

*Parry A.J., Westaby S.* Cardiopulmonary bypass during pregnancy // *Ann. Thorac. Surg.* — 1996. — V. 61 (6). — P. 1865–1869.

*Rahimtoola S.H.* Choice of prosthetic heart valve for adult patients // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2003. — V. 41 (6). — P. 893–904.

*Roudaut R., Lafitte S., Roudaut M.F. et al.* Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a single-center study of 127 cases // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2003. — V. 41 (4). — P. 653–658.

*Sadler L., McCowan L., White H. et al.* Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves // *BJOG.* — 2000. — V. 107 (2). — P. 245–253.

*Sadler L., Stewart A.W. et al.* Long-term survival and valve-related complications in young women with cardiac valve replacements // *Circulation.* — 1999. — V. 99 (20). — P. 2669–2676.

*Salem D.N., Stein P.D., Al-Ahmad A. et al.* Antithrombotic therapy in valvular heart disease — native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic



and Thrombolytic Therapy // *Chest*. — 2004. — V. 126 (Suppl. 2). — P. 457S–482S.

Siu S.C., Sermer M., Colman J.M. et al. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease // *Circulation*. — 2001. — V. 104 (5). — P. 515–521.

Spandorfer J., Konkle B., Merli G.J. Management and prevention of thrombosis in primary care. — New York: Arnold, 2001. — 349 p.

Srivastava A.K., Gupta A.K., Singh A.V., Husain T. Effect of oral anticoagulant during pregnancy with prosthetic heart valve // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* — 2002. — V. 10 (4). — P. 306–309.

Takkenberg J.J., Dossche K.M., Hazekamp M.G. et al. Dutch Ross Study Group. Report of the Dutch experience with the Ross procedure in 343 patients // *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* — 2002. — V. 22 (1). — P. 70–77.

Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Europ. Heart J.* — 2003. — V. 24 (8). — P. 761–781.

Tong A.T., Roudaut R., Ozkan M. et al. Prosthetic Valve Thrombolysis—Role of Transesophageal Echocardiography (PRO-TEE) Registry Investigators. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2004. — V. 43 (1). — P. 77–84.

Tong A.T., Roudaut R., Ozkan M. et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2004. — V. 43 (1). — P. 77–84.

Turpie A.G., Gent M., Laupacis A., et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — V. 329 (8). — P. 524–529.

Verstraete M., Fuster V., Topol E.J. Cardiovascular thrombosis: thrombocardiology and thromboneurology. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. — 971 p.

Vitale N., de Feo M., de Santo L.S. et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1999. — V. 33 (6). — P. 1637–1641.

Weiss B.M., von Segesser L.K., Alon E. et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984–1996 // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — V. 179 (6, Pt. 1). — P. 1643–1653.

Wesseling J., van Driel D., Heymans H.S. et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children // *J. Thromb. Haemost.* — 2001. — V. 85 (4). — P. 609–613.

Yun K.L., Miller D.C., Moore K.A. et al. Durability of the Hancock MO bioprosthesis compared with standard aortic valve bioprostheses // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — V. 60 (Suppl. 2). — P. S221–S228.

### 21.1. Введение

Оральные гормональные контрацептивы и препараты ЗГТ используют около 100 млн женщин во всем мире. Впервые с целью контрацепции женские половые гормоны стали широко применяться с 1960-х годов, а ЗГТ получила большое распространение с 1970-х годов. По результатам исследования WHI, 30–40% женщин в США и 33% женщин в Великобритании в постменопаузе используют препараты ЗГТ [Rosendaal et al., 2003]. Принимая во внимание такую популярность гормональных препаратов, понятно, что даже незначительное повышение риска, связанное с их применением, может нанести вред здоровью очень большой группе населения. Актуальность проблемы связана с тем, что гормональные контрацептивы применяют в основном практически здоровые, молодые женщины, у которых необходимой задачей является сохранение репродуктивной функции и здоровья.

Все большую актуальность приобретает применение ЗГТ с целью коррекции климактерического синдрома. Последний широко распространен, причем в половине случаев характеризуется тяжелым течением. Современные демографические данные свидетельствуют о все возрастающей доле пожилых людей в популяции, что обусловлено, в частности, снижением рождаемости. Кроме того, в последние десятилетия в развитых странах отмечается значительное увеличение средней продолжительности жизни. Таким образом, климактерический период составляет до трети общей длительности жизни женщин. Такие общепопуляционные тенденции поставили перед врачами и учеными всего мира задачу по улучшению качества жизни женщин пожилого возраста.

пуляционные тенденции поставили перед врачами и учеными всего мира задачу по улучшению качества жизни женщин пожилого возраста.

Согласно определению Международного общества по проблемам менопаузы, менопаузой является стойкое прекращение менструальной функции вследствие снижения гормонопродуцирующей активности яичников. Естественной менопаузой называют аменорею в течение 12 мес., не связанную с какими-либо внешними причинами.

Выделяют период пременопаузы — от 45 лет до наступления менопаузы. В этот период в яичниках остается менее 10 тыс. ооцитов и происходят выраженные дистрофические изменения в фолликулах. Продукция эстрогенов снижается в пременопаузе с последующим резким спадом за 6 мес. до последних менструаций, при этом продукция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов возрастает в несколько раз. Период постменопаузы разделяется на ранний (первые 4 года после начала менопаузы) и поздний (до конца жизни женщины). Именно во время ранней постменопаузы происходят основные патофизиологические изменения в организме женщины, и именно этот период является, по современным представлениям, так называемым «терапевтическим окном», когда для лечения климактерического синдрома может быть эффективно использована ЗГТ.

С наступлением постменопаузы происходят значительные сдвиги в гемостазиологических параметрах и в метаболизме — нарастает масса тела за счет жировой ткани, повышается уровень холестерина,

триглицеридов и глюкозы в крови. Появляются нейро-вегетативные расстройства: приливы жара, потливость, головная боль, гипертензия, ознобы, тахикардия; психоэмоциональные — раздражительность, сонливость, депрессия, слабость, забывчивость; урогенитальные — сухость, зуд и жжение во влагалище, недержание мочи; кожные проявления — сухость кожи, ломкость ногтей, выпадение волос, морщины; обменные нарушения — остеопороз, ИБС. У женщин с преждевременной менопаузой после билатеральной овариэктомии риск ССЗ повышается в 2 раза по сравнению с таковым у женщин того же возраста до наступления менопаузы. Эти наблюдения легли в основу представлений о кардиопротективных свойствах эстрогенов и, возможно, ЗГТ. С наступлением менопаузы наблюдается значительное снижение уровня эстрадиола, тогда как содержание эстрона, способного образовываться из андрогенов под действием ароматаз периферических тканей (жировой и мышечной), существенно не изменяется. Таким образом, снижение уровня эстрадиола может являться критическим фактором для развития ССЗ.

Кардиоваскулярная патология занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности у женщин. По данным American Heart Association, ежегодно от ССЗ умирает более 500 тыс. женщин. Начиная с 1984 г., обнаруживается более высокая частота смертей от ССЗ у женщин по сравнению с мужчинами, причем разрыв в этих показателях постоянно растет.

Применение гормональных препаратов ассоциируется с целым рядом побочных эффектов, важнейшими и наиболее частыми из которых являются тромботические осложнения, включая ИМ, ишемический инсульт, венозные тромбозы и атеросклеротическое поражение периферических артерий.

Разработка безопасных методов эффективной гормональной контрацепции и ЗГТ, изучение механизмов, связанных с риском их применения, индивидуальный подход к назначению гормональной терапии — важнейшие на сегодняшний день задачи исследователей.

### 21.1.1. Характеристика оральных контрацептивов

Большинство гормональных контрацептивов представляет собой комбинированные препараты, содержащие эстрогенный и гестагенный компоненты. Контрацептивный эффект обусловлен ингибирующим действием прогестагенного компонента на лютеинизирующий гормон. Эстрогены включаются

в состав гормональных контрацептивов для предотвращения такого побочного эффекта, как маточные кровотечения, возникающие при приеме чистого прогестерона или при низком содержании эстрогена в составе препарата.

Со времени введения гормональных контрацептивов в клиническую практику значительно изменился их состав и дозы компонентов. В результате многочисленных экспериментальных, клинических, медико-статистических исследований удалось снизить дозу эстрогенного компонента в составе ОК примерно в 5 раз, а дозы гестагенов — в 5–20 раз. Первые гормональные контрацептивы содержали 150 мкг местиранола или этинилэстрадиола (ЕЕ). Современные гормональные контрацептивы содержат 50 или 30 мкг эстрогена (преимущественно используется ЕЕ — синтетическое производное эстрогенов). В зависимости от дозы эстрогенного компонента ОК подразделяют на низкодозированные (содержание ЕЕ менее 35 мкг) и высокодозированные (содержание ЕЕ более 35 мкг).

В течение последних 30 лет не только значительно уменьшилась доза прогестагенного компонента в составе препаратов, но и разработаны новые типы прогестагенов. Наиболее широко используемые в последние годы ОК II и III поколений отличаются в основном гестагенным компонентом: ОК II поколения содержат левоноргестрел или норгестимат, ОК III поколения — дезогестрел или гестоден, отличительной особенностью которых является их высокое сродство к рецепторам прогестерона и низкое — к рецепторам андрогенов.

По составу, согласно классификации, предложенной Международной медицинской консультативной группой экспертов IМАР, ОК подразделяют на комбинированные ОК и чистые прогестагены (мини-пили).

Поколение, к которому относят тот или иной ОК, определяется как дозой в нем эстрогенного компонента, так и составом прогестагенного компонента:

- ♦ I поколение: ЕЕ более 35 мкг; прогестаген: норэтинодрел, этиндиолацетат;
- ♦ II поколение: ЕЕ менее 35 мкг; прогестаген: норэтистерон, норгестрел, левоноргестрел;
- ♦ III поколение: ЕЕ менее 35 мкг; прогестаген: гестоден, дезогестрел.

Существуют прогестагены, которые трудно отнести к какой-либо группе. Так, норгестимат по структуре относится к прогестагенам III поколения, однако в организме он быстро метаболизируется до левоноргестрела, который является прогестагеном II поколения.

Отдельно следует сказать о двух прогестагенах, применяемых в комбинации с эстрогенами и обладающих контрацептивным эффектом. Антиандроген ципротерона ацетат применяется для лечения аспе vulgaris, себореи, гирсутизма. Дроспиренон, как и прогестерон, подавляет овуляцию и, кроме того, обладает антиандрогенной и антиальдостероновой активностью.

Оральные контрацептивы могут применяться в монофазном режиме (на протяжении 21 дня в течение каждого цикла), в двух- и трехфазном режиме (при этом содержание эстрогенов и прогестагенов в составе препарата изменяется в зависимости от фазы менструального цикла). В связи с появлением новых прогестагенов III поколения, обладающих высоким сродством к рецепторам прогестерона и более высокой эффективностью, трехфазные ОК II поколения уступили место монофазной комбинированной контрацепции, как более надежному и удобному методу.

Помимо пероральных форм ОК, применяются различные парентеральные способы их введения: трансдермальный, подкожный (имплантаты), внутриматочный и внутривагинальный.

### 21.1.2. Характеристика препаратов заместительной гормональной терапии

Как и ОК, препараты ЗГТ представлены в основном комбинацией эстрогенного и прогестагенного компонентов. Изолированное применение эстрогенов возможно лишь у женщин с удаленной маткой, поскольку доказано увеличение частоты рака эндометрия. В настоящее время для ЗГТ у женщин в постменопаузе применяются натуральные эстрогены и их производные:

- ◆ натуральные эстрогены — 17 $\beta$ -эстрадиол (дивигель, климакс, эстрогель, дерместрил, менорест), эстрадиола валерат (прогинова), микронизированный эстрадиол;
- ◆ конъюгированные эквины-эстрогены (КЭЭ) — эстронсульфат, эквилины и эквилинины, эстрон пиперазин;
- ◆ эстриол — эстриол сукцинат.

К основным прогестагенам, применяемым в практической гинекологии, относятся:

- 1) производные прогестерона:
  - ретропрогестерон — дидрогестерон;
  - 17 $\beta$ -оксипрогестерон;
  - медроксипрогестерона ацетат (МПА), ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат;
  - норпрогестерон — мегестрола ацетат;

- 2) производные тестостерона — 19-норстероиды:
  - с левоноргестрелом — климонорм;
  - с норгестрелом — циклопрогинова.

Комбинация эстрогенов с прогестагенами может быть в виде монофазных препаратов (дивина, климонорм, циклопрогинова, клиогест) или в циклическом режиме (двухфазном — климен или трехфазном — трисеквенс).

Средняя доза 17 $\beta$ -эстрадиола в препаратах для ЗГТ составляет 1 мг/сут, так что суммарная доза равна всего 21 мг; эстрадиола валерата — 2 мг/сут; КЭЭ — 0,625 мг/сут.

При парентеральном назначении эстрогенов в настоящее время используются различные способы введения препаратов: чрескожный (пластыри), накомный (мазь — дивигель), внутримышечный, подкожный (имплантаты).

## 21.2. Патогенез артериальных и венозных тромбозов

В настоящее время тромбоз рассматривается как мультифакторная, мультигенная патология. В связи с этим, оценивая риск развития тромботических осложнений при применении гормональных препаратов, нельзя не учитывать исходные факторы риска ССЗ.

Понятие «тромбоз» включает в себя венозный тромбоз и атеротромбоз. Обе эти формы реализуются в условиях гиперкоагуляции и проявляются развитием окклюзионного поражения сосудов. Несмотря на единый механизм, патогенез и факторы риска артериальных и венозных тромбозов существенно отличаются.

В 1856 г. Вирхов сформулировал свою знаменитую триаду, согласно которой непременными факторами для развития тромбоза являются уменьшение скорости кровотока (стаз), изменение реологических свойств крови (состояние гиперкоагуляции) и повреждение сосудистой стенки (атеросклероз, воспаление). На состояние сосудистой стенки и системы гемостаза влияют как наследственные, так и экзогенные факторы (табл. 21.1). На развитие венозного тромбоза преимущественное влияние оказывают состояние свертывающей системы крови и скорость кровотока. Так, при наличии венозного тромбоза в анамнезе существенно возрастает риск повторного эпизода в связи с нарушением работы клапанов вен и развитием стаза в венозном сосудистом русле [Cano et al., 2001]. В то же время скорость кровотока практически не вносит вклад в развитие артериальных тромбозов.

Таблица 21.1

## Факторы риска венозных и артериальных тромбозов

Артериальные тромбозы		Венозные тромбозы		
не изменяемые	изменяемые	генетические	приобретенные	как генетические, так и приобретенные
Возраст Мужской пол Семейный анамнез	Курение Артериальная гипертензия Гиперхолестеринемия Гиподинамия Сахарный диабет Избыточная масса тела Гипергомоцистеинемия Психологические факторы	Дефицит протеинов С и S, антитромбина Генетические тромбофилии (мутация FV Leiden, протромбина G20210A) Повышение содержания vWF, TFPI, факторов IX, XI, VII Повышение уровня СРБ	Имобилизация Оперативные вмешательства Травмы Беременность АФС Онкологические заболевания Эстрогены Ожирение Заболевания печени Курение Возраст	Увеличение концентрации протромбина, фактора VIII, фибриногена Резистентность к APC Гипергомоцистеинемия

При беременности риск венозного тромбоза увеличивается как за счет изменения гормонального фона, так и вследствие изменения гемодинамических показателей.

### 21.2.1. Риск венозных тромбозов при применении оральных контрацептивов

Первый случай тромботического осложнения при применении ОК был описан в 1961 г. Jordan, когда у женщины, принимавшей местранол и норэтинодрел для лечения эндометриоза, развилась тромбоэмболия. Более полная информация о связи между ОК и венозными тромбозами была представлена в публикации Royal College of General Practitioners (Великобритания, 1967). Более ранние из последующих исследований по типу случай—контроль выявили повышение риска венозных тромбозов при применении ОК в 4–8 раз. Проведенные позднее проспективные клинические испытания, включая широкомасштабное исследование по инициативе ВОЗ, и данные метаанализа Koster и соавт. (1995) свидетельствуют об относительном риске венозного тромбоэмболизма при использовании ОК, равном 3. Различия в полученных результатах можно объяснить несовершенством объективных диагностических методов выявления ВТЭ и применением более высоко дозированных препаратов в ранних исследованиях.

Необходимо отметить, что подобное влияние ОК является обратимым: риск ВТЭ возвращается к исходному уровню практически сразу после отмены препаратов. В клинической практике важно оценивать абсолютный риск развития осложнений при гор-

мональной контрацепции индивидуально у каждой пациентки. Следует отметить, что ОК, в отличие от препаратов ЗГТ, в большинстве случаев используют практически здоровые, молодые женщины, у которых изначально риск тромбоза весьма невелик — 1 случай на 10 тыс. женщин в год. При применении ОК, несмотря на значительное увеличение относительного риска тромбоэмболических осложнений, абсолютный риск остается невысоким — 2–3 случая на 10 тыс. женщин в год [Rosendaal et al., 2003]. Многие женщины полагают этот риск несравненно менее значимым по сравнению с преимуществами ОК как препаратов, способных обеспечить надежную контрацепцию. Однако, принимая во внимание огромное число женщин, применяющих ОК, этот фактор риска, который может приводить к летальному исходу, нельзя недооценивать. Особое внимание следует проявлять при назначении гормональных контрацептивов женщинам, изначально имеющим факторы риска ВТЭ.

### 21.2.2. Факторы, влияющие на риск венозных тромбозов при применении оральных контрацептивов

Риск ВТЭ значительно выше в течение первого года приема ОК (абсолютный риск составляет 12 случаев на 10 тыс. женщин в год при применении ОК II поколения) и постепенно снижается при дальнейшем применении препаратов.

Ряд исследований свидетельствует о том, что риск ВТЭ увеличивается при применении ОК с более высоким содержанием эстрогенов. Показано, что риск ВТЭ выше в 2 раза при использовании ОК, содержа-

щих 50 мкг ЕЕ, чем содержащих 30 мкг ЕЕ. По данным В. Gerstman и соавт. (1991), риск ВТЭ при применении препаратов, содержащих более 50 мкг ЕЕ, увеличивается в 10 раз, а при использовании препаратов, содержащих менее 50 мкг ЕЕ, он возрастает в 4 раза по сравнению с таковым у женщин, не использующих ОК. На сегодняшний день наиболее широко применяются препараты, содержащие 30 мкг ЕЕ. При снижении дозы эстрогенного компонента до 20 или 15 мкг наблюдалось увеличение частоты маточных кровотечений, тогда как риск развития ВТЭ не уменьшался.

Тромботические осложнения, характерные для применения ОК I поколения, послужили стимулом к созданию ОК последующих поколений. Оральные контрацептивы III поколения создавались с целью снижения риска артериальных тромбозов, однако, по последним данным, изменение состава прогестинов стало причиной увеличения риска ВТЭ. Впервые эти данные были получены в 1995 г. в исследовании под эгидой ВОЗ и подтверждены в дальнейших исследованиях [Jick et al., 1995]. По данным метаанализа J. Kemmeren и соавт. (2001), при применении ОК III поколения, по сравнению с препаратами II поколения, риск ВТЭ увеличивается в 1,7 раза. Несмотря на повышение относительного риска ВТЭ при применении препаратов III поколения, по сравнению с препаратами II поколения, абсолютный риск повышается незначительно. Риск ВТЭ при приеме ОК особенно повышен в течение первого года приема препарата и составляет 30 случаев на 10 тыс. женщин в год [Cano et al., 2001].

Другие прогестины также оказывают влияние на риск ВТЭ при приеме ОК. Показано, что при применении ципротерона ацетата риск ВТЭ превышал в 2 раза таковой при приеме ОК III поколения и был в 18 раз больше по сравнению с таковым у женщин, не использующих ОК [Cushman et al., 2004]. Сведения о влиянии дроспиренона на развитие ВТЭ весьма ограничены, однако выявленные случаи ВТЭ при применении этого препарата заставляют многих клиницистов с большой осторожностью относиться к его назначению до получения результатов клинических испытаний.

Несмотря на то что уже с момента появления гормональных контрацептивов и по сей день изучается степень их эффективности и безопасности, следует отметить, что при физиологической беременности риск ВТЭ превышает таковой при применении ОК. Однако сравнение риска тромбоза при беременности и при использовании ОК неправомерно, поскольку беременность является физиологическим процессом, тогда как ОК искусственно вмешиваются в эволю-

ционно детерминированные процессы в организме. Кроме того, беременность длится 9 мес., тогда как ОК могут применяться в течение гораздо более длительного времени.

Одновременное наличие других факторов риска ВТЭ, таких как ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, а также семейный анамнез тромбозов, включая случаи наследственных тромбофилий, повышают риск ВТЭ в несколько раз при приеме ОК.

По данным исследования WHO, у женщин с ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> относительный риск ВТЭ составляет 2,6, при применении ОК II поколения он повышается до 5,3, а при применении ОК III поколения — до 5,7, по сравнению с таковым у женщин с нормальной массой тела и не использующих ОК.

Риск ВТЭ значительно увеличивается у женщин с наследственными и приобретенными формами тромбофилии. У женщин, у которых тромбоз развивается в течение первого года применения ОК, гораздо чаще выявляются наследственные нарушения системы гемостаза, чем у женщин, у которых тромбоз произошел при более длительном применении гормональных контрацептивов [Braunstein et al., 2002].

В то время как дефицит PC, PS, AT III является довольно редкой патологией системы гемостаза, выявляемой в 0,02–0,2% случаев в общей популяции, мутация FV Leiden и мутация протромбина G20210A встречаются у 2–6% населения. В настоящее время мутация FV Leiden считается наиболее частой причиной генетически обусловленных ВТЭ и повышает риск ВТЭ в 7 раз у гетерозиготных носителей. У носителей гетерозиготной формы мутации FV Leiden риск ВТЭ при применении ОК II поколения возрастает в 20–30 раз, а при применении ОК III поколения — в 50 раз, по сравнению со здоровыми женщинами, не использующими ОК (табл. 21.2).

У женщин с гомозиготной формой мутации FV Leiden риск ВТЭ при использовании ОК возрастает еще в большей степени. Так, С. Rintelen и соавт.

Таблица 21.2

**Относительный риск ВТЭ при применении ОК у женщин с мутацией FV Leiden [Rosendaal et al., 2002]**

FV Leiden	ОК	RR
-	-	1
-	+	3,7
+	-	6,9
+	+	34,7

в 1996 г. обследовали 29 женщин с гомозиготной формой мутации FV Leiden, и 25 из них имели тромбоземболические проявления.

Дефицит АТ III — основного естественного антикоагулянта — также является независимым фактором риска тромбозов при приеме ОК. По данным Girolami и соавт. (2000), у 15% пациенток с наследственным дефицитом АТ III причиной ВТЭ стало применение ОК. На сегодняшний день накоплено много данных, свидетельствующих о значительном повышении риска тромбоземболии при приеме ОК у пациенток с дефицитом РС. По данным R. Bauersachs и соавт. (1996), в этом случае риск ВТЭ при применении ОК повышается в 15 раз. В настоящее время к факторам, увеличивающим риск тромбоза у пациенток, получающих ОК, относят низкий уровень свободного PS.

Помимо дефектов в антикоагулянтной системе, существенное значение играет активация прокоагулянтных механизмов. При повышении уровня таких прокоагулянтных факторов, как II, VIII, IX, XI, X, риск ВТЭ при применении ОК выше в 2 раза. При повышенном уровне факторов II и XI риск ВТЭ при использовании ОК возрастает в 10 раз [Lowe et al., 2000]. По данным Bloemenkamp и соавт. (1999), при применении ОК у женщин с повышенной концентрацией фактора VIII риск ВТЭ увеличивается, однако не превышает суммарного риска тромбоза при наличии повышенного уровня фактора VIII или при приеме ОК.

Важной генетической причиной тромбофилии является мутация протромбина G20210A, которая обнаруживается у 18% лиц с семейным анамнезом ВТЭ. Риск ВТЭ у гетерозиготных носителей гена G20210A повышен в 3 раза. Следует отметить, что и для мутации протромбина, и для ОК характерно повышение уровня протромбина в плазме, что наиболее вероятно и является основной причиной реализации протромботического состояния при приеме ОК.

Таким образом, ОК и тромбофилии однонаправленно влияют на систему гемостаза. При уже существующих нарушениях баланса про- и антикоагулянтных механизмов ОК могут выступать в качестве триггерного механизма, приводящего к развитию тромботических осложнений.

### **21.2.3. Риск артериальных тромбозов при применении оральных контрацептивов**

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об увеличении риска атеротромбоза при применении гормональных кон-

трацептивов. По последним данным ВОЗ, риск ИМ при использовании ОК возрастает в 5 раз, а ишемического инсульта — в 3 раза. В недавнем исследовании RATIO (Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptives, 2003) использование ОК ассоциируется с 4-кратным увеличением риска атеросклеротического поражения периферических артерий [Kemmeren et al., 2002].

В связи с положительным влиянием прогестагенов III поколения на липидный профиль предполагали, что их применение сопряжено с меньшим риском атеротромботических осложнений, чем применение прогестагенов II поколения. Данные исследований по этому вопросу весьма противоречивы. Даже в двух широкомасштабных исследованиях — RATIO (Нидерланды) и MICA (Великобритания, 1999) — были получены кардинально противоположные результаты в отношении риска ИМ при применении ОК II и III поколения [Dunn et al., 1999]. По данным MICA, прогестины III поколения не только не снижают, а даже увеличивают риск ИМ. Вероятно, эффект ОК II и III поколений в отношении риска атеротромботических осложнений отличается незначительно, тем более что в исследовании RATIO не было выявлено различий в частоте инсультов и заболеваний периферических артерий при применении ОК II и III поколений. Таким образом, гормональные контрацептивы III поколения в большей степени повышают риск венозного тромбоза, чем артериального.

Доказано, что риск атеротромбоза снижается при уменьшении дозы эстрогенного компонента в составе ОК.

Выяснилось, что значительную роль играет возраст женщины, принимающей ОК. Так, у молодых женщин в 2 раза выше риск венозного тромбоза, чем артериального, в то время как у женщин старше 30 лет, наоборот, выше риск атеротромбоза.

Более высокий риск артериального тромбоземболизма при приеме ОК связан с наличием определенного преморбидного фона и таких сопутствующих факторов риска, как курение, диабет, артериальная гипертензия, мигрень и семейный анамнез артериальных тромбозов, которые наиболее характерны для женщин более пожилого возраста по сравнению с принимающими ОК. Важно отметить, что в сочетании с другими возрастными изменениями эндотелия и факторов коагуляционного каскада, фибринолиза и естественных ингибиторов свертывания риск тромботических осложнений при применении препаратов ЗГТ может многократно возрастать.



В исследовании RATIO риск ИМ при применении ОК увеличивался в 2 раза, тогда как у курящих женщин — в 14 раз, при сочетании с артериальной гипертензией — в 6 раз, при гиперхолестеринемии — в 25 раз, при ожирении — в 5 раз, при сахарном диабете — в 17 раз. При приеме ОК у курящих женщин риск поражения периферических артерий возрастал в 36 раз, при гиперхолестеринемии — в 50 раз, а при сочетании с сахарным диабетом — в 40 раз [Rosendaal et al., 2003].

Гипергомоцистеинемия является важнейшим фактором риска венозных и артериальных тромбозов. С другой стороны, если изначально имеет место генетически обусловленная гипергомоцистеинемия вследствие мутации MTHFR C677T, то при приеме ОК, особенно II поколения, в которых, по сравнению с ОК III поколения, содержание эстрогенного компонента относительно высокое, уровень гомоцистеина в кро-

ви значительно увеличивается, что соответственно влечет за собой и повышение риска артериальных тромбозов.

В отличие от ВТЭ, генетические тромбофилии не оказывают существенного влияния на риск атеротромботических осложнений при использовании ОК. В исследовании RATIO при применении ОК риск ИМ увеличивался в 2–4 раза при повышении концентрации факторов VIII и IX, однако суммарно не превышал риск атеротромбоза при повышенном содержании этих факторов или при приеме гормональных контрацептивов.

#### 21.2.4. Влияние заместительной гормональной терапии на риск венозных тромбозов

Обнаружение положительного влияния эстроген-содержащих препаратов у женщин в постменопаузе

Таблица 21.3

Данные исследований по типу случай—контроль о влиянии ЗГТ на риск ВТЭ

Исследования	Время и место проведения	Относительный риск, %	Абсолютный риск*
Jick et al., 2000	1980–1994, США	3,6	9/32
Daly et al., 1996	1993–1994, Великобритания	3,5	11/27
Grodstein et al., 2001	1976–1992, Nurses Health Study, США	2,1	8/14

\* Число случаев на 100 тыс. женщин в год (не использующие ЗГТ/использующие ЗГТ).

Таблица 21.4

Данные проспективных рандомизированных исследований о влиянии ЗГТ на риск ВТЭ

Исследование	Время проведения	Относительный риск, %	Абсолютный риск*
HERS [Huley et al., 1998]	1993–1998	2,66	230/620
WHI: Комбинированная терапия (КЭЭ 0,625 мг и МПА 2,5 мг)	1993–2002	ВТЭ — 2,11. Тромбоз глубоких вен — 2,07. Легочная эмболия — 2,13	160/340
Монотерапия КЭЭ 0,625 мг	1993–2004	ВТЭ — 1,34	
Beral V. et al.	2002	2,16	—

\* Число случаев на 100 тыс. женщин в год (не использующие ЗГТ/использующие ЗГТ).

Таблица 21.5

Влияние длительности ЗГТ на риск ВТЭ

Исследование	Длительность приема ЗГТ	Относительный риск ВТЭ
WHI	1	3,6
	2	2,26
	3	1,67
	6 лет и более	0,9
Nelson H. et al., 2002	1	3,49
	Более 1 года	1,91

на липидный профиль позволило предположить, что ЗГТ может значительно снижать риск кардиоваскулярных осложнений. На фоне весьма обнадеживающих первых результатов крайне неожиданными для многих исследователей стали данные о том, что ЗГТ ассоциируется с повышенным риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

В ряде исследований по типу случай—контроль было выявлено увеличение риска венозных тромбозов в 2–4 раза при применении ЗГТ (табл. 21.3).

Повышение риска ВТЭ при применении ЗГТ нашло подтверждение в метаанализе E. Oger в 1999 г. (RR = 2,1) и в ряде проспективных рандомизированных исследований (табл. 21.4).

На риск тромбоэмболических осложнений влияют состав и дозировка препаратов ЗГТ. Так, по данным E. Grodstein и соавт. (1996), риск ВТЭ повышается при применении препаратов, содержащих 0,625 мг КЭЭ, по сравнению с применением препаратов, содержащих 1,25 мг КЭЭ (RR = 3,3 и 6,9 соответственно). При

применении КЭЭ риск ВТЭ увеличивается на 65%, тогда как применение этерифицированных эстрогенов не сопровождается повышением риска ВТЭ. Кроме того, при применении комбинированной терапии (эстрогены и прогестины) риск ВТЭ на 60% выше, чем при использовании чистых эстрогенов.

Риск ВТЭ при приеме ЗГТ выше у женщин более старшего возраста. По данным M. Cushman и соавт. (2004), у женщин в возрасте 60–69 лет риск ВТЭ, по сравнению с плацебо-группой, повышается в 4 раза, у женщин в возрасте старше 70 лет — в 7,5 раза.

Риск тромботических осложнений значительно выше в течение первого года ЗГТ (табл. 21.5).

Тот факт, что как при гормональной контрацепции, так и при ЗГТ частота тромбозов выше в течение первого года применения, свидетельствует о большой вероятности существования дополнительных факторов риска, в частности скрытой генетической тромбофилии [Brenner et al., 2002]. С этой точки зрения, значительный интерес представляет рандомизированное

Таблица 21.6

Риск венозных тромбозов при применении гормональной терапии у женщин с мутацией FV Leiden

Автор	FV Leiden	ЗГТ	Относительный риск ВТЭ
Rosendaal F. et al., 2002	—	+	3,2
	+	—	3,9
	+	+	15,5
Herrington et al., 2002	—	+	3,7
	+	—	3,3
	+	+	14,1

Таблица 21.7

Структура тромбофилий у пациенток с тромботическими осложнениями на фоне ЗГТ (n = 27)

Форма тромбофилий	Число
АФА	12 (44,4%)
Мутация FV Leiden	10 (37%)
Мутация протромбина G20210A	5 (18,5%)
<i>Полиморфизм тромбоцитарных рецепторов</i>	
GPIa 807C/T	7 (25,9%)
GPIIb 1565T/C	9 (33,3%)
GPIb 434C/T	2 (7,4%)
<i>Полиморфизм генов</i>	
PAI-1 4G/5G	19 (70,3%)
t-PA I/D	9 (33,3%)
АПФ I/D	10 (37%)
APC-R	15 (55,5%)

исследование EVTET [Hoibraaten et al., 2000] по применению ЗГТ у женщин с ВТЭ в анамнезе, которое, заметим, было прекращено досрочно, учитывая однозначность полученных результатов: частота рецидивов составила 10,7% в группе пациенток с тромбозами в анамнезе на фоне ЗГТ и 2,3% в плацебо-группе. Все случаи тромбозов были отмечены в течение первого года применения ЗГТ. Большинство женщин, у которых наблюдался рецидив ВТЭ на фоне ЗГТ, имели генетически обусловленные или приобретенные дефекты системы гемостаза.

Как и при применении ОК, риск ВТЭ при ЗГТ значительно возрастает при наличии мутации FV Leiden (табл. 21.6).

Влияния мутации протромбина G20210A на развитие ВТЭ при применении ЗГТ, в отличие от ОК, выявлено не было [Rosendaal et al., 2002]. Кроме того, по данным M. Cushman и соавт. (2004), риск ВТЭ при применении ЗГТ не увеличивается при наличии мутации MTHFR C677T, фактора XIII Val34-Leu и PAI-1 4G/5G.

По данным G. Lowe и соавт. (2000), наличие таких дефектов системы гемостаза, как повышение уровня фактора IX, APC-R, низкий уровень АТ III, PC, ассоциируется в среднем с 4-кратным увеличением риска ВТЭ по сравнению с таковым у здоровых женщин, принимающих препараты ЗГТ.

Важно отметить, что АФС и генетические формы тромбофилии выявляются у 7–15% женщин и, следовательно, являются одной из ведущих причин развития тромботических осложнений при применении ЗГТ.

Мы обследовали 27 женщин, у которых на фоне ЗГТ развились тромботические осложнения. При этом у 75% из этих женщин имелись акушерские осложнения в анамнезе (синдром потери плода, гестозы, ПОНРП). В 100% случаев обнаружены различные генетические формы тромбофилии (гомозиготные формы в 20% случаев, комбинированные — в 80%). В 49% случаев выявлены маркеры АФС: циркуляция ВА и антитела к кофакторам. Структура тромбофилии у обследованных нами пациенток представлена в табл. 21.7.

Таким образом, ЗГТ, так же как и ОК, обладает синергичным эффектом с генетической и приобретенной тромбофилией в отношении риска ВТЭ.

При наличии у женщины факторов, предрасполагающих к развитию ВТЭ (ожирение, пожилой возраст, перенесенная травма, хирургическое вмешательство, варикозное расширение вен нижних конечностей,

эпизоды ВТЭ в анамнезе, онкологические заболевания, паралич нижних конечностей), применение ЗГТ может спровоцировать значительное увеличение риска тромботических осложнений. Интересно, что показатели относительного риска в исследованиях HERS и WHI практически не отличаются от полученных в предыдущих исследованиях, в то время как абсолютный риск на порядок превышает показатели, полученные в других исследованиях. Возможно, такие противоречивые результаты связаны с тем, что в исследования HERS и WHI были включены женщины более старшего возраста, у которых имеются фоновые заболевания, повышающие риск тромботических осложнений.

#### 21.2.5. Влияние заместительной гормональной терапии на риск атеротромботических осложнений

Результаты большинства обсервационных исследований, выполненных в 80-х годах XX в., подтвердили гипотезу о кардиопротективных свойствах ЗГТ. Однако большинство дальнейших проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований опровергает представления об эффективности ЗГТ как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ.

Пожалуй, наиболее интересно сравнить результаты обсервационного исследования Nurses, Health Study (NHS) и недавних всемирно известных исследований HERS и WHI.

*Nurses Health Study* (1976–1996) — обсервационное исследование по первичной профилактике ССЗ у 86 тыс. женщин в постменопаузе (средний возраст 34–59 лет) с помощью ЗГТ.

Результаты: риск развития ССЗ на 40% ниже при ЗГТ чистыми эстрогенами и на 61% ниже при комбинированной ЗГТ по сравнению с нелечеными женщинами.

Данные исследования свидетельствуют о снижении риска заболевания коронарных артерий на 80% только за счет смены образа жизни (отказ от курения, ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, умеренная физическая нагрузка, правильное питание).

*Heart and Estrogen/Progestin replacement Study* (1993–1998) — проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения ЗГТ для вторичной профилактики ИМ у 2763 женщин (средний возраст 66,7 года) с ИБС.

Назначали: КЭЭ 0,625 мг и 2,5 мг МПА.

При применении ЗГТ отмечено:

- ◆ повышение риска нефатального ИМ и смерти от ИБС в течение первого года терапии;
- ◆ снижение риска после 3 лет применения ЗГТ;
- ◆ отсутствие суммарного влияния ЗГТ на риск ИМ и смерти от ИБС за весь период наблюдения;
- ◆ повышение риска венозных тромбозов в 2,7 раза.

*Estrogen Replacement and Atherosclerosis* — исследование, в котором 309 женщин в постменопаузе старше 55 лет с 30% стенозом коронарных артерий были рандомизированы для приема КЭЭ 0,625 мг или КЭЭ 0,625 мг и МПА 2,5 мг в течение 3 лет.

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии влияния ЗГТ на структуру пораженных артерий.

*Women's Health Initiative* — двойное параллельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по первичной профилактике заболеваний коронарных сосудов и оценке соотношения риска и положительных эффектов ЗГТ у здоровых женщин в постменопаузе в возрасте 50–79 лет.

Проводили ЗГТ двух типов. Первый тип — назначали КЭЭ 0,625 мг и МПА 2,5 мг 16 608 женщинам. При планируемой длительности исследования 8,5 лет оно было приостановлено через 5,2 года в связи с превышением допустимого значения уровня инвазивного рака молочной железы.

Второй тип — монотерапия КЭЭ (0,625 мг). Препарат назначали 10 739 женщинам после гистерэктомии. Исследование преждевременно завершено в 2004 г. из-за выявления повышенного риска инсульта.

Установлено, что при применении ЗГТ частота заболеваний коронарных сосудов увеличилась на 29%, инсультов — на 41%, ВТЭ — в 2 раза, инвазивного рака молочной железы — на 26%, частота остеопоретических поражений снизилась на 23%.

Основываясь на результатах HERS, WHI и ряда других исследований, American Heart Association не

рекомендует ЗГТ женщинам в постменопаузе для первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Что касается влияния ЗГТ на частоту инсультов, то данные большинства исследований свидетельствуют по меньшей мере об отсутствии положительного эффекта в отношении предотвращения инсультов (табл. 21.8).

По данным исследования NHS, риск инсульта коррелирует с дозой эстрогена в составе препарата ЗГТ и выше при применении комбинированных препаратов по сравнению с чистыми эстрогенами. Так, риск при применении комбинированных препаратов почти на 40% выше, чем в отсутствие ЗГТ.

В некоторых исследованиях были предприняты попытки оценить значение генетических форм тромбофилии в развитии атеротромбоза при ЗГТ. Было показано значительное увеличение риска атеротромбоза при сочетании наследственных патологий системы гемостаза с другими факторами риска ССЗ.

По данным F. Rosendaal и соавт. (2002), риск ИМ у курящих молодых женщин с гетерозиготной формой выше в 30 раз, тогда как у некурящих влияние полиморфизма на риск ИМ было незначительным.

Мутация протромбина G20210A обнаруживается у 1–2% людей в популяции и является доказанным фактором риска ВТЭ, однако его роль в формировании артериального тромбоза менее ясна. По данным F. Rosendaal и соавт. (2002), у женщин, перенесших ИМ, аллель G20210A выявлялся в 3,2 раза чаще, чем у здоровых женщин. У курящих риск ИМ возрастал в 43 раза при наличии полиморфизма гена протромбина. Однако другие исследования не подтверждают влияния мутации протромбина G20210A на развитие артериальных тромбозов.

При наличии мутации FV Leiden и мутации протромбина G20210A не было выявлено повышения риска ИМ при применении ЗГТ, однако, согласно данным B. Psaty и соавт. (2001), при сочетании мутации протромбина G20210A с артериальной гипер-

Таблица 21.8

Риск ИМ и инсульта при применении ЗГТ

Тип исследования	Исследование	Относительный риск	
		ИМ	инсульт
Метаанализ 12 когортных исследований, 1993	Scarabin P. et al., 2003	0,69	0,94
Рандомизированные испытания	HERS	0,99	1,23
	WHI:		
	◆ Е и Р	1,29	1,44
	◆ чистые Е	0,91	1,39

тензией этот риск повышался в 11 раз. Риск инсульта при ЗГТ у женщин с сочетанной мутацией FV Leiden и протромбина G20210A возрастает в 2 раза [Seelig et al., 2004]. Несмотря на очевидную важность приведенных данных о тромбофилических состояниях для оценки риска применения ЗГТ, требуется их дальнейшее подтверждение.

### 21.3. Патогенетические основы влияния гормональных препаратов на риск тромботических осложнений

#### 21.3.1. Механизм действия эстрогенов

Изучению эффектов женских половых гормонов посвящено множество различных исследований. Выяснение механизма действия экзогенных и эндогенных эстрогенов на сердечно-сосудистую систему поможет объяснить их влияние на риск тромботических осложнений.

Эстрогены регулируют целый ряд важнейших биологических процессов в организме женщины. Эндогенные эстрогены обладают кардио-, эндотелио- и нейропротективными свойствами, обеспечивают вазодилатацию, снижение глазного давления, способствуют поддержанию нормальной плотности костной ткани и нормального психического статуса. Благодаря влиянию на процессы клеточного роста и пролиферации, эстрогены играют важную роль в процессах канцерогенеза. Так, избыточная эстрогенная стимуляция способствует развитию рака эндометрия и молочной железы. В то же время эстрогены обладают протективными свойствами в отношении колоректального рака.

Эстрогены непосредственно регулируют процессы эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток и фибробластов, ангиогенез, препятствуя,

таким образом, развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов — процессов, лежащих в основе патогенеза атеросклероза. Существуют и другие механизмы влияния эстрогенов на состояние сердечно-сосудистой системы. Так, эстрогены вовлечены в регуляцию процессов воспаления, метаболизма липидов, влияют на толерантность к глюкозе и равновесие про- и антикоагулянтных звеньев системы гемостаза.

#### 21.3.2. Молекулярные основы эффектов эстрогенов

Чувствительность ткани к гормонам зависит от наличия в ней гормональных рецепторов, связывание с которыми является пусковой стадией эндокринного ответа.

Эстрогеновый рецептор (ЭР) — белок, принадлежащий к семейству гормон-активирующих транскрипционных факторов. В его составе выделяют 6 функциональных доменов, кодируемых с помощью 8 экзонов [Lu et al., 2002]. Концевые домены A/B и E/F содержат активирующие транскрипцию факторы AF-1 и AF-2 соответственно. Домен C обеспечивает димеризацию рецепторов и связывание гормон-рецепторного комплекса с ДНК на участке элемента эндокринного ответа. Домен D — участок, соединяющий домены C и E, способствует димеризации и ядерной локализации рецептора. Домен E содержит гормон-связывающий участок и также участвует в димеризации рецепторов эстрогенов.

Помимо хорошо изученного ЭР $\alpha$ , в 1996 г. G. Kuiper и соавт. клонировали из простаты человека и яичника крысы новый тип ЭР, названный ЭР $\beta$ . На сегодня ЭР $\beta$  обнаружен в простате, яичках, яичниках, матке, желчном пузыре, гипофизе, гипоталамусе, мозжечке, коре мозга, почках, тимусе, легких, тонкой и толстой кишке. ЭР $\beta$  состоит из 477 аминокислотных остатков



Рис. 21.1. Структура ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$

с общей  $M_r = 54\ 200$  Да. В ЭР $\beta$  отсутствует фактор транскрипции AF-1, в ДНК-связывающем домене ЭР $\beta$  на 96% гомологичен ЭР $\alpha$ , тогда как в лиганд-связывающем участке — только на 53% [Mendelsohn et al., 2004] (рис. 21.1).

Значение ЭР $\beta$  до конца еще не установлено. Однако разный уровень экспрессии ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$  в разных тканях свидетельствует об их различной функциональной активности. Кроме того, влияние ксеноэстрогенов на транскрипцию ДНК отличается при связывании с ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$  [Raghvenda et al., 2001].

Как ЭР $\alpha$ , так и ЭР $\beta$  участвуют в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Оба типа рецепторов эстрогенов экспрессируются на эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки и кардиомиоцитах. Так, по данным G. Pare и соавт. (2002), у мышей с мутантным геном ЭР $\beta$  по сравнению с контрольной группой отмечено более высокое АД, тогда как у мышей с мутантным геном ЭР $\alpha$  наблюдалось быстрое развитие эндотелиальной дисфункции при их кормлении продуктами с высоким содержанием холестерина.

Эстрогены диффундируют через плазматическую мембрану и связываются со специфическим рецептором в цитоплазме. Затем образуются рецепторные димеры и комплекс гормон—рецептор проникает в ядро. Белки-коактиваторы, взаимодействуя с гормон-рецепторным соединением, составляют комплекс транскрипции, который связывается со специфическим участком ДНК — элементом эндокринного ответа (ERE-estrogen responsible element) — и регулирует транскрипцию различных генов.

Эстрогены модулируют экспрессию более 500 различных генов, участвующих в регуляции процессов метаболизма, пролиферации и дифференцировки клеток. Под влиянием эстрогенов в клетках эндометрия происходит активация экспрессии N-мус, c-мус, c-gas, c-fos [Raghvenda et al., 2001]. Они индуцируют экспрессию различных факторов роста и их рецепторов, в частности эпидермального фактора роста (EGF) и инсулиноподобного фактора роста.

Эстрогены также способствуют реализации эффектов EGF, активируя фактор транскрипции AP-1. EGF, в свою очередь, способствует ядерной локализации ЭР и, следовательно, его связыванию с ERE-последовательностью. Кроме того, эстрогены могут регулировать транскрипцию различных генов, не связываясь непосредственно с ДНК, а модулируя эффект других факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B, AP-1). Так, в исследовании M. Gaub и соавт. (1990) показано,

что эстрогены регулируют транскрипцию c-fos и c-jun у животных даже при отсутствии ERE-последовательности ДНК.

В центре внимания остается вопрос об особенностях передачи в клетку гормонального сигнала. Установлено, что ЭР существуют и в наружной мембране клетки. Основная функция мембранных ЭР заключается в восприятии и передаче «быстрых» (негеномных) эффектов эстрогенов. При этом происходит включение различных систем клеточной регуляции (включая Ras/Rho, фосфатидилинозитол-3-киназу, протеинкиназы A, C и B), реализующих, согласно прежним представлениям, передачу сигнала от факторов исключительно пептидной природы.

### 21.3.3. Значение метаболизма эстрогенов

За некоторые эффекты эстрогенов ответственны их метаболиты. Хотя большинство из них являются неактивными, растворимыми в воде и выводятся с мочой, некоторые, действуя локально в месте образования, могут существенно влиять на процессы пролиферации и дифференцировки клеток. Экзогенные и эндогенные эстрогены способны превращаться в катехолэстрогены, т.е. в 2- или 4-гидроксипроизводные классических эстрогенов. Эти реакции осуществляются при участии цитохрома P450 (CYP450), преимущественно его изоформ CYP1, CYP2 и CYP3 [Raghvenda et al., 2001]. Основная доля процессов метаболизма эстрогенов происходит в печени, однако CYP450 обнаруживается также в почках и в сосудах, хотя в этих тканях эстрогены метаболизируются в значительно меньшей степени. Два- и 4-гидроксиэстрадиол, несмотря на значительно более низкую аффинность к ЭР по сравнению с эстрадиолом, обладают рядом важнейших биологических эффектов. Они увеличивают синтез простагландинов в матке во время беременности, ингибируют метаболизм катехоламинов и, следовательно, повышают их уровень в крови за счет блокирования активности катехол-O-метилтрансферазы, обладают антиоксидантными свойствами, препятствуя перекисному окислению мембранных ФЛ. В больших количествах 4-гидроксиэстрадиол обнаруживается в ткани миомы, миометрии, молочной железе, в почках и сосудах. Интересно, что 4-гидроксиэстрадиол, в отличие от 2-гидроксиэстрадиола, обладает канцерогенным эффектом. Так, при раке обнаруживается снижение уровня 2-гидроксиэстрадиола и увеличение содержания 4-гидроксиэстрадиола.

В циркулирующей крови около 40% эстрадиола находится в связанном с гормон-связывающим глобу-

лином состоянии. Способностью взаимодействовать с ЭР и, следовательно, биологической активностью обладают только не связанные с гормон-связывающим глобулином эстрогены. Поэтому он имеет большое значение для регуляции активности процессов метаболизма и экскреции эстрогенов. Два- и 4-гидроксиэстрадиол обладают большей аффинностью к данному гормону по сравнению с эстрадиолом, что определяет их более длительную циркуляцию в кровотоке.

#### 21.3.4. Влияние женских половых гормонов на тонус сосудов

Вазопротективный эффект эндогенных эстрогенов связывают с их способностью вызывать вазодилатацию. Влияние эстрогенов на тонус сосудов может быть негеномным или реализовываться за счет изменения транскрипции генов, связано с активацией синтеза NO, PGI<sub>2</sub>, cGMP, cAMP, эндотелиального гиперполяризующего фактора и со снижением уровня АТ II, ET-1, а также активности и содержания катехоламинов.

Данные многочисленных исследований *in vitro* на изолированных артериях и *in vivo* на людях и животных показывают, что при введении эстрогенов практически моментально, с интервалом всего в несколько минут, развивается вазодилатация. Этот эффект обусловлен в первую очередь активацией синтеза NO под действием эстрогенов. В исследовании V. Guetta и соавт. (1997) показано, что введение 17β-эстрадиола животным сопровождается быстрым увеличением диаметра коронарных сосудов и увеличением скорости коронарного кровотока, тогда как применение ингибиторов NOS полностью блокирует этот эффект. С помощью УЗИ выявлено развитие вазодилатации у людей в течение 5 мин после введения КЭЭ и ЕЕ [Sarrel et al., 1999]. У обезьян с удаленными яичниками, получающих богатое холестерином питание, наблюдается вазоконстрикция в ответ на введение ацетилхолина, что свидетельствует о наличии у них эндотелиальной дисфункции, однако при введении эстрогенов наблюдается нормальный ответ на введение ацетилхолина, проявляющийся в вазодилатации [Williams et al., 1992]. У женщин с атеросклерозом коронарных артерий ацетилхолин также вызывает вазоконстрикцию, тогда как при одновременном введении эстрогенов через 20 мин выявляется ацетилхолин-индуцированная вазодилатация [Collins et al., 1995]. Интересно, что у мужчин вазоконстрикция в ответ на введение ацетилхолина наблюдалась и после введения 17β-эстрадиола. Это может быть обусловлено мень-

шей чувствительностью мужчин к действию эстрогенов в связи с наличием у них меньшего количества эстрогеновых рецепторов.

Такое быстрое развитие вазодилатации свидетельствует о том, что влияние эстрогенов не связано в данном случае с изменением транскрипции генов. Негеномный эффект эстрадиола подтверждается рядом экспериментальных исследований, в которых не было выявлено снижения концентрации cGMP и NO при блокировании процессов транскрипции. Ингибирование вазодилатации под действием эстрогенов при введении антагонистов ЭР свидетельствует о том, что этот эффект опосредован взаимодействием эстрогенов с ЭР. В исследовании G. Rubany и соавт. (1997) на мышах с мутантными генами ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$  было выявлено нарушение вазодилатации у животных с мутантным ЭР $\alpha$ . Эти данные свидетельствуют о том, что влияние эстрогенов на синтез NO осуществляется при их взаимодействии с ЭР $\alpha$ .

В 2000 г. разные исследовательские группы [Simoncini et al., 1999; Mendelsohn et al., 2001] изучали механизм негеномного влияния эстрогенов на тонус сосудов. В кавеолах эндотелиоцитов был обнаружен функциональный комплекс, включающий мембранную форму рецептора ЭР $\alpha$ , eNOS и Hsp90. Активированный ЭР непосредственно связывается с регуляторной субъединицей p85 P13-киназы, в результате чего происходит фосфорилирование протеинкиназы B, что, в свою очередь, приводит к активации eNOS и увеличению продукции NO [Koh K., 2002].

Кроме того, эстрогены в физиологических концентрациях способны активировать Ca-зависимые K<sup>+</sup>-каналы, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Ca<sup>2+</sup> и быстрому высвобождению NO эндотелиоцитами. Этот эффект блокируется при применении антагонистов кальция. Помимо влияния эстрогенов на кальций-зависимую продукцию NO, возможно увеличение продукции этого мощнейшего вазодилататора за счет воздействия эстрогенов на тирозинкиназные и MAP-киназные сигнальные пути, так как их ингибирование приводит к блокированию эффекта эстрадиола на продукцию NO [Raghvendra et al., 2001].

Кроме того, антиоксидантный эффект эстрогенов может потенцировать их эффект в отношении вазодилатации. При снижении содержания окисленных субстанций уменьшается их связывание с NO и биодоступность этого мощнейшего вазодилататора увеличивается. Также эстрогены увеличивают продукцию EDRF независимо от изменения активности



eNOS благодаря уменьшению содержания свободных радикалов кислорода.

Быстрая вазодилатация под действием эстрогенов, помимо NO, обеспечивается еще и благодаря высвобождению простаглицлина и уменьшению продукции эндотелина. Так, эстрогены непосредственно активируют транскрипцию простаглицлин-синтазы и циклооксигеназы. Кроме того, продукция простаглицлина увеличивается под действием cAMP, синтез которого значительно возрастает в связи с активацией аденилатциклазной системы под влиянием эстрогенов.

Эстрогены блокируют продукцию ET-1 и снижают чувствительность сосудистой стенки к этому веществу. Показано, что эстрогены снижают чувствительность коронарных и мозговых артерий к вазоконстрикторному действию ET-1 [Sarrel et al., 1999].

Важную роль в регуляции сосудистого тонуса играет влияние эстрогенов на эндотелий-независимую вазодилатацию. Так, при применении 17 $\alpha$ -эстрадиола у кроликов с сохранным эндотелием или при его отсутствии в коронарных артериях различий в степени эстроген-индуцированной дилатации выявлено не было [Jiang et al., 1991]. В гладкомышечных клетках эстрадиол ингибирует потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа и активирует K<sup>+</sup>-каналы, что приводит к уменьшению содержания внутриклеточного кальция и расслаблению гладких миоцитов. Этот эффект не обусловлен взаимодействием эстрогенов со специфическим рецептором, а происходит благодаря их связыванию с субъединицей K<sup>+</sup>-канала. Кроме того, K<sup>+</sup>-каналы активируются под действием эндотелиального гиперполяризующего фактора, продукция которого увеличивается под действием эстрогенов.

Помимо негеномного эффекта, эстрогены могут регулировать сосудистый тонус с помощью геномного механизма.

Длительное применение эстрогенов приводит к активации экспрессии eNOS, уменьшению чувствительности к вазоконстрикторным агентам и увеличению вазодилатации под действием ацетилхолина у приматов, у здоровых женщин в постменопаузе и при наличии атеросклероза [Tracy et al., 1997]. Эстрогены постоянно регулируют синтез NO в сосудах, сердце, матке, скелетных мышцах. Как при беременности, так и при гормональной терапии отмечается активация pNOS и eNOS, тогда как изменения экспрессии NOS II не отмечается. 5'-область гена eNOS содержит сайт связывания для эстрогенов, что объясняет механизм регуляции продукции NO на геномном уровне.

У женщин в постменопаузе продукция NO снижена по сравнению с таковой у женщин в репродуктивном периоде, однако восстанавливается при применении эстрогенов [Rosselli et al., 1995]. Многочисленные экспериментальные данные говорят о снижении АД при применении эстрогенов у животных. Результаты изучения влияния ЗГТ на уровень АД свидетельствуют о небольшом снижении последнего при применении ЗГТ либо об отсутствии ее влияния.

Повышенная продукция NO под действием эстрадиола может не только способствовать вазодилатации, но и оказывать противовоспалительное и противотромботическое действие, ингибируя агрегацию тромбоцитов, процессы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток.

### 21.3.5. Влияние эстрогенов на процессы пролиферации

В многочисленных опытах *in vitro* на изолированных артериях и в экспериментах на животных показано, что эстрадиол предотвращает процессы ремоделирования сосудов и формирования неоинтимы при атеросклерозе, при механическом повреждении эндотелия и аутоиммунных процессах. Эстрадиол обладает вазопротективным эффектом, ингибируя пролиферацию, миграцию, синтез экстрацеллюлярного матрикса гладкомышечными клетками сосудов, пролиферацию фибробластов и активирует репаративные процессы в эндотелии. Эстрадиол при участии целого ряда механизмов модулирует экспрессию и активность веществ, регулирующих миграцию и пролиферацию клеток сосудистой стенки. К таким веществам относятся PDGF, AT II, ET-1, IGF-1, FGF- $\beta$ , фибронектин, свободные радикалы кислорода, oЛПНП.

Эстрадиол ингибирует пролиферацию, миграцию и продукцию экстрацеллюлярного матрикса гладкомышечными клетками с помощью следующих механизмов: эстрадиол блокирует митогенный эффект PDGF, AT II, ET-1 за счет ингибирования экспрессии и активности MAP-киназы, а также экспрессии факторов c-тус, c-fos, индуцируемых под действием митогенов. Эффекты IGF-1 и FGF- $\beta$  на гладкомышечные клетки подавляются благодаря ингибированию инозитолфосфатного пути передачи внутриклеточного сигнала и блокированию активности протеинкиназы C под влиянием эстрадиола. Последний посредством негеномного механизма активирует аденилатциклазную систему. Это приводит к образованию cAMP, которая под действием фосфодиэстераз

превращается в аденозин — мощнейший ингибитор пролиферации гладких миоцитов. Продукция cAMP блокируется с помощью антагониста ЭР ICI-182780, что свидетельствует об ЭР-зависимом эффекте эстрадиола на синтез аденозина [Raghvendra et al., 2001].

Простаглицлин и NO, синтез которых активируется под действием эстрогенов, также обладают способностью ингибировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. Однако такое не прямое влияние эстрадиола на функции гладкомышечных клеток не является основным. Это подтверждают данные экспериментальных исследований: ингибиторы синтеза NO не нарушают вазопротективного эффекта у мышей с дефицитом аполипопротеинов [Elhage et al., 1997] и у кроликов с атеросклерозом, развившимся при их кормлении пищей с высоким содержанием холестерина [Naschimento et al., 1999].

Эстрадиол блокирует митоген-индуцированный синтез эластина и различных типов коллагена, являющегося активатором миграции гладких миоцитов.

По данным G. Li и соавт. (1999), *in vitro* эстрогены блокируют миграцию фибробластов адвентициальной стенки сосудов. Этот эффект эстрогенов является не прямым, опосредован их влиянием на гладкомышечные клетки и полностью блокируется при введении антагониста ЭР ICI-182780.

Основной метаболит эстрадиола 2-гидроксиэстрадиол предотвращает перекисное окисление мембранных ФЛ, активирует синтез NO и простаглицлина, препятствует активации протеинкиназы C, ингибируя, таким образом, процессы пролиферации гладких миоцитов, индуцированных под действием холестерина и свободных радикалов кислорода. Метаболиты эстрадиола являются более сильными блокаторами пролиферации гладкомышечных клеток, чем эстрадиол, и реализуют свой эффект независимо от наличия ЭР. Несмотря на то что антагонист ЭР ICI-182780 и эстрадиол обладают одинаковой аффинностью к ЭР, для блокирования эффекта эстрадиола на пролиферацию гладкомышечных клеток необходима в 50 раз большая концентрация ICI-182780 [Koh K., 2002]. Обнаружено также, что в больших концентрациях этот антагонист способен ингибировать метаболизм эстрадиола. Данные о наличии в гладких миоцитах и эндотелии сосудов ароматаз, обеспечивающих метаболизм эстрадиола, еще раз подтверждают важную роль этих процессов в регуляции гомеостаза сосудистой стенки.

Эстрадиол способствует восстановлению эндотелиального слоя при повреждении сосудистой

стенки и предупреждает формирование неоинтимы. Ключевую роль в этих процессах играет модулирующее влияние эстрадиола на эффекты VEGF и FGF- $\beta$  [Raghvendra et al., 2001]. Интересно, что эстрадиол по-разному влияет на эффекты FGF- $\beta$  в гладких миоцитах и в эндотелиальных клетках. Так, в гладкомышечных клетках он блокирует экспрессию MAP-киназы, тогда как в эндотелиальных клетках, наоборот, активирует ее. Такое влияние можно объяснить наличием в различных типах клеток разного набора коактиваторов и корепрессоров, связывающихся с комплексом гормон—рецептор и регулирующих транскрипцию. При неповрежденном эндотелии антимитогенная активность эстрадиола, опосредованная влиянием на FGF- $\beta$ , значительно более выражена, чем его митогенная активность по отношению к эндотелиальным клеткам. В условиях повреждения сосуда и воспалительного ответа происходит активация фермента NOS II и выброс больших количеств NO. Последний связывается со свободными радикалами кислорода и образует пероксинитрил, который в несколько раз усиливает продукцию FGF- $\beta$ . Эстрадиол, избирательно блокируя NOS II, может препятствовать усилению влияния FGF- $\beta$  на эндотелий и формированию неоинтимы.

Данные *in vivo* свидетельствуют о том, что VEGF препятствует формированию окклюзионных повреждений сосудов. Так, в исследовании D. Weatherford и соавт. (1996) при введении VEGF пациентам после баллонной ангиопластики наблюдается уменьшение формирования неоинтимы. Эффект VEGF на эндотелий опосредован через протеинкиназо-C-зависимый путь передачи внутриклеточного сигнала. Эстрадиол усиливает эффект VEGF за счет активации MAP-киназы и увеличения экспрессии VEGF-рецепторов на эндотелиальных клетках. Тем не менее механизм действия VEGF на сосудистый эндотелий до конца не выяснен. Ряд экспериментов на животных свидетельствует об участии NO в регуляции функций VEGF, однако в некоторых исследованиях не обнаружено влияния ингибиторов NOS на формирование неоинтимы.

Важно отметить, что эстрадиол ингибирует процессы апоптоза в эндотелиальных клетках, что играет особую важную роль при наличии воспалительного процесса. Так, эстрадиол предотвращает апоптоз в культуре эндотелиальных клеток, активируемый под действием TNF- $\alpha$  [Spyridopoulos et al., 1997]. Кроме того, эстрогены обладают протективным эффектом по отношению к эндотелию за счет антиоксидантных свойств. Эстрогены способствуют уменьшению образования

свободных радикалов кислорода, повреждающих мембраны эндотелиальных клеток и индуцирующих апоптоз.

### 21.3.6. Влияние гормональных препаратов на липидный спектр

С наступлением менопаузы в отсутствие прогестивного действия эстрогенов происходят значительные атерогенные сдвиги в липидном спектре: существенно увеличивается уровень ЛПНП, ЛП<sub>a</sub>, снижается уровень ЛПВП. Наиболее информативным показателем риска атеросклероза является коэффициент атерогенности, который можно выразить в виде соотношения ЛПНП/ЛПВП. У лиц старше 30 лет он составляет 3,0–3,5, тогда как при ИБС достигает 4,0–7,0. Очевидно, что с наступлением менопаузы коэффициент увеличивается.

Снижение уровня ЛПВП — доказанный фактор риска ССЗ. Основная функция ЛПВП состоит в обеспечении транспорта холестерина из стенки сосудов в печень; кроме того, ЛПВП обладают значительным антиоксидантным эффектом и предотвращают окисление ЛПНП. При приеме гемофиброзила повышается уровень ЛПВП и риск ИМ снижается на 22% [Shneider et al., 2005]. Липопротеин  $\alpha$  является независимым фактором риска атеросклероза и ИБС. Он обладает структурным сходством с плазминогеном и, конкурируя с ним, ингибирует фибринолитическую активность крови.

Препараты ЗГТ у женщин в постменопаузе благоприятно влияют на липидный профиль. По данным исследования PERI, при гормональной терапии происходит снижение уровня ЛПНП, повышение концентрации ЛПВП на 15% и триглицеридов на 20–25% [Cuhman et al., 1999]. Данные рандомизированного контролируемого исследования R. Lobo и соавт. (2001) достоверно свидетельствуют об уменьшении уровня ЛП<sub>a</sub> при ЗГТ.

Эстрадиол активизирует синтез рецепторов ЛПНП, что способствует их захвату печенью и снижению их концентрации в плазме [Luyer et al., 2001]. При применении эстрогенов происходит активация синтеза аполипопротеина А<sub>1</sub>, увеличение его содержания в составе ЛПВП, что приводит к усилению антиатерогенных свойств ЛПВП. Такие частицы являются лучшими акцепторами холестерина. Кроме того, эстрогены ингибируют печеночную липазу, снижая, таким образом, клиренс ЛПВП и увеличивая время их циркуляции в плазме.

К благоприятным свойствам эстрогенов относят их антиоксидантную активность, которую связывают со способностью эстрогенов тормозить окисление ЛПНП. Окисленные ЛПНП являются высокоатерогенными частицами, которые снижают активность и продукцию NO, ингибируя эндотелий-зависимую вазодилатацию.

По данным М. Subbiah и соавт. (1993), *in vitro* эстрадиол обладает значительным антиатерогенным эффектом, ингибируя окисление как ЛПНП, так и жирных кислот и блокируя пролиферацию гладкомышечных клеток, индуцируемую холестерином и свободными радикалами кислорода. Однако в исследованиях *in vitro* применяемые дозы эстрогенов значительно превышали физиологические. Данные об антиоксидантной активности эстрогенов в организме человека весьма противоречивы. Так, в исследованиях J. Wilcox и соавт. (1997) и М. Sack и соавт. (1994) показано снижение уровня оЛПНП как при длительном, так и при кратковременном приеме препаратов ЗГТ, тогда как данные J. McManus и соавт. (1997) свидетельствуют об отсутствии изменений уровня оЛПНП при использовании чистых эстрогенов и комбинированных препаратов. Возможно, отсутствие антиоксидантного эффекта связано с применением КЭЭ, которые обладают меньшими окислительными свойствами по сравнению с эстрадиолом. Так, при использовании КЭЭ концентрация эстрадиола в крови в 3 раза ниже, чем при терапии натуральными эстрогенами [Koh K., 2002].

Значительными антиоксидантными свойствами обладают метаболиты эстрадиола (2- и 4-гидроксиэстрадиол), которые ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток, индуцированную под действием холестерина и свободных радикалов кислорода, предотвращают перекисное окисление мембранных ФЛ, активируют синтез NO и PGI<sub>2</sub>.

### 21.3.7. Современные представления о причинах тромботических осложнений при применении гормональных препаратов

Многочисленные, часто противоречивые данные о влиянии женских половых гормонов на функции сердечно-сосудистой системы поставили в тупик многих врачей и общественность. Несмотря на обнадеживающие данные *in vitro*, свидетельствующие о вазопротективных и антиатерогенных свойствах половых гормонов, клинические испытания говорят о повышении риска венозных и артериальных тром-

бозов при применении ОК и ЗГТ. Длительное время ведущей причиной развития атеросклероза и ИБС считалось повышение уровня холестерина и ЛПНП в крови. Гипотеза о кардиопротективных свойствах эстрогенов основывалась на знаниях об их положительном влиянии на липидный спектр. Однако в исследовании HERS риск атеротромботических осложнений возрастал, хотя уровень атерогенных липидов снижался на 10–18%. Интересно, что обсервационные и рандомизированные исследования свидетельствуют о повышении риска ВТЭ при приеме ЗГТ, тогда как более достоверные рандомизированные испытания, в отличие от более ранних, не выявляют эффективности эстрогенов для первичной и вторичной профилактики атеротромбоза.

Развитие знаний о функциях системы гемостаза и механизмах процессов воспаления значительно расширило представления о патогенезе тромботических осложнений при гормональной терапии.

На сегодняшний день существует несколько концепций, объясняющих неблагоприятное влияние гормональных препаратов в отношении развития тромботических осложнений.

Такие нежелательные эффекты эстрогенов можно объяснить:

- ◆ использованием с целью ЗГТ и контрацепции синтетических препаратов, значительно отличающихся по составу и свойствам от натуральных эстрогенов и, возможно, не обладающих вазопротективной активностью; кроме того, эффекты гормональных препаратов значительно зависят от их дозы и пути введения;
- ◆ изменением показателей гемостаза, активацией прокоагулянтных механизмов под влиянием гормональных препаратов;
- ◆ в связи с доказанной ролью процессов воспаления в патогенезе артериальных и венозных тромбозов, осложнения гормональной терапии могут быть связаны с развитием эндотелиальной дисфункции и активацией системного воспалительного ответа при приеме ОК и препаратов ЗГТ;
- ◆ в связи с наличием преморбидного фона (атеросклероз, курение, сахарный диабет, приобретенные anomalies системы гемостаза и т.д.), изначально обуславливающего развитие эндотелиальной дисфункции, системного воспалительного ответа и повышенной готовности к свертыванию крови; при этом прием гормональных препаратов может сработать в каче-

стве триггера, активирующего процессы воспаления и коагуляции;

- ◆ наличием генетической предрасположенности (генетические тромбофилии, полиморфизм генов ЭР, гена СРБ), не проявляющейся клинически, но обуславливающей повышенную чувствительность к провоспалительным воздействиям; при этом прием гормонов может стать критическим в отношении развития тромботических осложнений.

Остановимся подробнее на значении каждого из перечисленных факторов для развития тромботических осложнений гормональной терапии.

### 21.3.8. Влияние состава и дозы гормональных препаратов на риск тромботических осложнений

Различный состав эстрогенных и гестагенных компонентов, дозировка гормональных препаратов могут влиять не только на их эффективность, но и на безопасность гормональной терапии. Синтетические эстрогены и гестагены могут существенно отличаться от природных фармакодинамикой, фармакокинетикой, аффинностью к рецепторам и по-разному влиять на биологические процессы репродуктивной системы и нерепродуктивных органов, в частности сердечно-сосудистой системы. Эти различия могут обуславливать отсутствие кардио- и эндотелиопротективного влияния экзогенных гормональных препаратов по сравнению с эндогенными.

Кардиопротективный эффект 17 $\beta$ -эстрадиола продемонстрирован в экспериментах на животных. Ряд исследований свидетельствует о том, что 17 $\beta$ -эстрадиол, в отличие от КЭЭ, может быть эффективным для первичной профилактики ССЗ. Так, данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования М. Modena и соавт. (1999) говорят об уменьшении массы левого желудочка без изменения систолического и диастолического объемов и фракции выброса при применении трансдермальной формы 17 $\beta$ -эстрадиола в течение 18 мес. В исследовании EPAT (Estrogen and Prevention of Atherosclerosis Trial) [Hodis et al., 2001] показано, что чистый эстрадиол в дозе 1 мг/сут замедляет прогрессирование атеросклероза у женщин в постменопаузе, у которых отсутствуют ССЗ, но концентрация ЛПНП превышает 130 мг/дл. Обнадеживает также гораздо менее выраженное влияние 17 $\beta$ -эстрадиола на показатели воспаления и коагуляции. Так, применение

эстрадиола не сопровождается увеличением APC-R. Данные исследования ESPRIT (Estrogen Therapy for Prevention of Reinfarction in postmenopausal Women), включавшего 1017 женщин в возрасте 50–69 лет, свидетельствуют о том, что применение 2 мг эстрадиола валерата не влияет на риск повторного ИМ [Khan et al., 2000]. Однако в ряде других исследований были получены негативные результаты в отношении вторичной профилактики ССЗ при применении эстрадиола. Таким образом, этот вопрос требует дальнейших исследований, которые позволят сделать однозначное заключение относительно влияния препаратов ЗГТ, содержащих натуральные эстрогены, на риск тромботических осложнений.

Свойства конъюгированных эстрогенов, наиболее широко применяемых с целью заместительной терапии, могут значительно отличаться от природных эстрогенов. Так, в состав премарина входят 10 различных эстрогенов (17 $\beta$ -эстрадиол, эстрон, эквивин, 17 $\alpha$ -дигидроэквилин, 17 $\alpha$ -эстрадиол, 17 $\beta$ -дигидроэквилин и др.), однако только 17 $\beta$ -эстрадиол идентичен по химическим и биологическим свойствам эндогенному гормону [Heckbert et al., 2004]. Эффекты эстрогенов значительно различаются. Так, они могут по-разному влиять на липидный спектр, способность к вазодилатации, обладать различной антиоксидантной активностью. Интересно, что эстрон и эстриол не только не ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток, но и блокируют антимитогенный эффект эстрадиола на гладкомышечные клетки и фибробласты сосудистой стенки. Учитывая ведущую роль пролиферации и миграции клеток сосудистой стенки в патогенезе атеросклероза, можно сделать очень важный вывод: не все эстрогены обладают вазопротективным эффектом и могут препятствовать развитию атеросклероза. Однако на сегодняшний день оценка фармакодинамики конъюгированных эстрогенов и их эффектов в клинической практике остается во многом не решенной задачей.

Прогестагенный компонент также может влиять на свойства гормональных препаратов. Рецепторы

прогестерона выявляются как на эндотелиальных клетках, так и на гладкомышечных клетках сосудов. Натуральные прогестагены не оказывают отрицательного влияния на функции эндотелия. Введение прогестерона не уменьшает дилатацию плечевых артерий, индуцированную эстрадиолом, у женщин в постменопаузе. Свойства МПА (синтетического производного  $\alpha$ -гидроксипрогестерона), широко используемого в составе препаратов ЗГТ, существенно отличаются от свойств натуральных гестагенов. Так, по данным J. Williams и соавт. (1994), добавление МПА к КЭЭ приводит к 50%-му уменьшению ацетилхолин-индуцированной вазодилатации у обезьян, однако при введении прогестерона в сочетании с КЭЭ уменьшения вазодилатации не наблюдается. Такой эффект может объясняться уменьшением экспрессии ЭР под действием МПА [Brenner et al., 2002]. Особо важное значение это влияние МПА может приобретать в условиях атеросклероза, когда наблюдается значительное уменьшение количества рецепторов эстрогенов на эндотелии и гладкомышечных клетках. МПА нивелирует благоприятный эффект эстрогенов в отношении увеличения уровня ЛПВП и снижения содержания ЛПНП и ЛПа [Lobo et al., 1994].

Биологические эффекты гестагенов определяются не только их взаимодействием с прогестероновыми рецепторами, но и наличием у них андрогенной, глюкокортикоидной, минералокортикоидной активности (табл. 21.9). МПА вследствие своей глюкокортикоидной активности может увеличивать экспрессию рецепторов тромбина на гладкомышечных клетках и клетках крови и, таким образом, способствовать развитию тромбозов [Herkert et al., 2001]. По сравнению с норэтиндролом (синтетическим производным 19-нортестостерона), МПА циркулирует в крови в 3 раза дольше, что может обуславливать его более длительный эффект и большую биологическую активность. По данным M. Adams и соавт. (1997), у обезьян, получающих высококалорийное питание, при применении КЭЭ наблюдается значительное умень-

Таблица 21.9

## Эффекты прогестагенов

Прогестин	Антиэстрогенный	Эстрогенный	Андрогенный	Антиандрогенный	Глюкокортикоидный	Антиминералокортикоидный
Прогестерон	+	-	-	(+)	(+)	+
МПА	+	-	(+)	-	+	-
Норэтистерон	+	(+)	+	-	-	-

Условные обозначения: «+» — наличие эффекта; «-» — отсутствие эффекта; «(+») — слабopоложительный эффект.

шение площади атеросклеротической бляшки, тогда как ведение МПА полностью предотвращает этот эффект КЭЭ. В то же время у кроликов после овариэктомии в условиях высококалорийной диеты норэтиндрон уменьшает содержание холестерина в аорте [Alexandersen et al., 1998].

Медроксипрогестерона ацетат увеличивает сопротивление сосудов головного мозга, уменьшает объем кровотока и может способствовать развитию ишемии миокарда. Интересно, что МПА может оказывать негативное влияние на функции ЦНС, уменьшая протективное влияние КЭЭ на развитие депрессии.

Вследствие глюкокортикоидной активности МПА уменьшает чувствительность к инсулину и может способствовать развитию гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Кроме того, МПА способен усиливать пролиферацию эпителия молочной железы [Hofseth et al., 1999]. Это особенно настораживает в связи с данными о повышении риска рака молочной железы при применении ЗГТ. МПА стимулирует эстронсульфатазу и 17-гидроксистероиддегидрогеназу в ткани молочной железы, что приводит к местному увеличению концентрации эстрадиола и эстрогена. МПА к тому же уменьшает продукцию стероид-связывающего глобулина, способствует увеличению уровня IGF-1 и снижению IGF-связывающего протеина 3.

Таким образом, применение МПА, особенно в непрерывном режиме, может способствовать развитию неблагоприятных эффектов при применении ЗГТ. Предпочтительнее применять в составе ЗГТ натуральный прогестерон или идентичные ему гестагены.

Итак, было сделано предположение, что отсутствие кардиопротективного эффекта ЗГТ в исследованиях HERS и WHI обусловлено эффектом прогестагенного компонента в составе препаратов. Правда, эта гипотеза не подтвердилась в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ESPRIT (Estrogen in the prevention of Reinfarction Trial, 2003), включавшего 1017 женщин в возрасте 50–69 лет, перенесших ИМ: в течение 2 лет не было выявлено различий в частоте повторного ИМ при приеме чистого эстрадиола и при комбинированной заместительной терапии.

Таким образом, состав препарата оказывает существенное влияние на эффекты гормональной терапии. Но это не является основной причиной отсутствия кардиопротективного действия ЗГТ. Поэтому внимание исследователей сосредоточилось на других возможных механизмах тромботических осложнений гормональной терапии.

### 21.3.9. Гормональная терапия и синдром системного воспалительного ответа

Атеросклероз, тромбоз и воспаления являются неразрывно связанными процессами. Как и при инфекции, травме, хирургическом вмешательстве, так и при атеросклерозе развивается неспецифическая универсальная реакция на повреждающий стимул — синдром системного воспалительного ответа. При этом наблюдается активация продукции провоспалительных цитокинов, увеличение количества лейкоцитов, активация тромбоцитов и усиление синтеза белков острой фазы воспаления, включая СРБ, фибриноген, сывороточный амилоид А (SAA), комплекс FVII—F, комплекс t-PA—PAI-1. Такие изменения приводят к активации как прокоагулянтного, так и фибринолитического звена системы гемостаза. Последнее, в частности, проявляется в увеличении уровня D-димера. В свою очередь, факторы коагуляции принимают участие в прогрессировании воспалительного ответа. Так, D-димер активирует синтез IL-6 — важнейшего индуктора белков острой фазы. Процессы воспаления играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза на всех этапах развития патологического процесса, включая начальное развитие эндотелиальной дисфункции, миграцию моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов в субэндотелиальный матрикс, формирование атеросклеротической бляшки, ее дестабилизацию и развитие атеротромбоза. Это объясняет колоссальный интерес исследователей к изучению возможности применения маркеров воспаления для оценки тяжести ССЗ, прогнозирования их исходов, а также с целью использования их для прогнозирования риска ССЗ в дополнение к «классическим» факторам риска (курение, артериальная гипертензия, уровень холестерина, сахарный диабет типа 2). Для оценки роли субклинического воспалительного ответа в развитии ССЗ был проведен целый ряд проспективных исследований и метаанализов (табл. 21.10).

Разработка системы оценки уровня маркеров воспаления позволит более точно оценивать риск ССЗ.

Расширение знаний о патогенезе ССЗ дало основание предположить, что возможной причиной развития тромботических осложнений при применении гормональной терапии является их влияние на состояние эндотелия и процессы воспаления.

Несмотря на многочисленные исследования, как *in vivo*, так и *in vitro*, посвященные этой проблеме, результаты их весьма противоречивы. Так, выяснилось, что гормональные препараты обладают одновременно

Таблица 21.10

Риск ССЗ при повышенном уровне маркеров системного воспалительного ответа [Danesh et al., 2004]

Маркер воспаления	Число наблюдений	Относительный риск ССЗ (ДИ 95%)
Фибриноген	7213	1,8 (1,6–2,0)
СРБ	7068	1,49 (1,37–1,62)
Лейкоцитоз	7229	1,4 (1,3–1,5)
СОЭ	4386	1,33 (1,22–1,44)
Альбумин	3770	1,5 (1,3–1,7)
vWF	3969	1,23 (1,14–1,33)
t-PA-антиген	2119	1,47 (1,19–1,81)
D-димер	1535	1,7 (1,3–2,2)
SAA	1057	1,6 (1,1–2,2)
VCAM-1	1307	1,02(1,81–1,29)
ICAM-1	1192	1,21 (0,95–1,55)
E-селектин	832	1,16 (0,87–1,53)
P-селектин	627	1,18 (0,63–2,21)

Таблица 21.11

Влияние гормональных препаратов на уровень маркеров воспаления

Провоспалительное действие	Противовоспалительная активность
Острофазовые показатели: увеличение концентрации СРБ, фактора FVII, снижение уровня альбумина	Уменьшение концентрации клеточных и растворимых молекул адгезии: P- и E-селектинов, ICAM-1, VCAM-1; sP- и sE-селектинов, sICAM-1, sVCAM-1
Увеличение концентрации vWF	Уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$
Активация матриксных металлопротеиназ	Снижение уровня фибриногена, $\alpha_1$ -гликопротеина, PAI-1, MCP-1
Увеличение экспрессии TF	Антиоксидантные свойства: уменьшение концентрации ЛПНП, оЛПНП, ЛПа, увеличение ЛПВП, активация продукции NO

провоспалительной и противовоспалительной активностью (табл. 21.11).

Экспериментальные данные свидетельствуют о роли клеточных молекул адгезии, обеспечивающих адгезию клеток воспаления к сосудистой стенке и их миграцию в субэндотелиальный матрикс, на ранних этапах формирования атеросклеротического повреждения. Повышение уровня P-селектина предшествует миграции моноцитов и лимфоцитов в субэндотелиальное пространство у кроликов, получающих питание с повышенным содержанием холестерина [Sakai et al., 1997]. У мышей с мутантным геном P-селектина полностью отсутствует адгезия лейкоцитов, замедлено образование атеросклеротических бляшек и блокируются процессы формирования неинтимы при сосудистом повреждении [Blake et al., 2001]. По данным широкомасштабного проспективного исследования Women's Health Study, включавшего 28 263 женщины,

уровень плазменной формы P-селектина (sP-селектина) является независимым от других факторов риска дозозависимым маркером, предсказывающим развитие ССЗ у здоровых женщин. E-селектин обнаруживается в составе атеросклеротической бляшки и также является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании ARIC [Hwang et al., 1997] с помощью УЗ-сканирования было показано, что уровень E-селектина коррелирует с толщиной стенки сосуда. ICAM-1 и VCAM-1 экспрессируются под действием таких провоспалительных цитокинов, как TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\gamma$ . ICAM-1 постоянно обнаруживается в составе атеросклеротической бляшки, экспрессируется на гладкомышечных клетках и эндотелиоцитах, тогда как VCAM-1 выявляется в атеросклеротической бляшке только в 1/3 случаев и продуцируется только эндотелиальными клетками [Blake et al., 2001]. Проспективное исследование



Physicians' Health Study, включавшее 14 916 здоровых мужчин, показало, что повышение уровня плазменной формы ICAM-1 (sICAM-1) в крови является фактором риска ИМ в будущем (RR = 2,8 для высоких концентраций sICAM-1), однако влияния уровня VCAM-1 на риск сердечно-сосудистых осложнений не было выявлено как у мужчин, так и у женщин [Ridker et al., 1998].

Данные исследований *in vitro* на культуре эндотелиальных клеток свидетельствуют о том, что эстрадиол блокирует эффект TNF- $\alpha$  на экспрессию VCAM-1, ICAM-1 и эффект IL-1 на экспрессию E-селектина, ICAM-1, VCAM-1 [Simoncirri et al., 1999].

Многочисленные клинические исследования, включая рандомизированные, свидетельствуют о снижении уровня клеточных молекул адгезии (E-селектина, ICAM-1, VCAM-1 и их растворимых форм) при применении различных режимов ЗГТ, включая чистые эстрогены и комбинированные препараты, пероральные и трансдермальные формы эстрогенов [Cushman et al., 2002]. Окисленные ЛПНП обладают способностью активировать синтез клеточных молекул адгезии. В исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study), посвященном влиянию препаратов ЗГТ на маркеры воспаления, было показано, что уровень sE-селектина коррелирует с содержанием ЛПНП. Было выдвинуто предположение, что снижение содержания sE-селектина является следствием влияния эстрогенов на обмен ЛПНП [Cushman et al., 1999]. Однако, по данным К. Koh и соавт. (1999), не было выявлено значимой корреляции между уровнем клеточных молекул адгезии и содержанием компонентов липидного спектра (ЛПНП, ЛП<sub>a</sub>, ЛПВП). Это может свидетельствовать о различных механизмах регуляции процессов воспаления под действием эстрогенов. В частности, уменьшение уровня клеточных молекул адгезии может быть обусловлено снижением содержания атерогенных липопротеинов, антиоксидантными свойствами эстрогенов и их непосредственным ингибирующим влиянием на фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, который является важнейшим регулятором экспрессии медиаторов воспаления. При применении антагонистов ЭР снижения уровня клеточных молекул адгезии под действием эстрадиола не происходит; с другой стороны, в гене VCAM-1 не обнаружено эстроген-связывающей последовательности. Возможно, влияние эстрогенов на экспрессию клеточных молекул адгезии опосредовано взаимодействием комплекса гормон—рецептор с различными факторами транскрипции, в частности NF- $\kappa$ B и AP-1. Так, D. Harnish и соавт. (2000) показали, что эстради-

ол, связываясь с ЭР $\alpha$ , ингибирует активность NF- $\kappa$ B в клетках гепатомы HepG2 человека.

При приеме препаратов ЗГТ выявляется значительное снижение уровня MCP-1, который является важнейшим регулятором процессов воспаления и коагуляции. MCP-1 экспрессируется под действием провоспалительных цитокинов в эндотелиальных клетках и обеспечивает привлечение моноцитов в зону сосудистого повреждения, активирует продукцию свободных радикалов кислорода этими клетками, увеличивает экспрессию тканевого фактора на эндотелиальных клетках и моноцитах [Goodev et al., 2002]. MCP-1 играет важную роль в развитии как артериальных, так и венозных тромбозов. У пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией уровень MCP-1 значительно превышает таковой у здоровых людей [Koh K., 2002]. Повышенный уровень MCP-1 является фактором риска рецидива ТГВ.

TNF- $\alpha$  экспрессируется эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками и мононуклеарами в области повреждения сосуда и способствует привлечению клеток воспаления в атеросклеротическую бляшку. По данным А. Niemann-Jonsson и соавт. (2000), отложение липидов на стенках сосудов у крыс связано с повышением экспрессии TNF- $\alpha$ . Это свидетельствует об участии TNF- $\alpha$  в начальных этапах формирования патологического процесса и о важности процессов воспаления в патогенезе атеросклероза. Экспрессия TNF- $\alpha$  кардиомиоцитами активируется под действием ишемии и реперфузии. Повышенный уровень TNF- $\alpha$  в постинфарктном периоде свидетельствует о повышенном риске повторного ИМ. TNF- $\alpha$  обладает коротким периодом полужизни в плазме и потому в клинической практике может использоваться как весьма чувствительный показатель для оценки состояния пациента. Эстрогены блокируют продукцию TNF- $\alpha$  мононуклеарами, инактивируя Jun-киназу [Koh K., 2002]. Сегодня большое внимание уделяется изучению влияния провоспалительных цитокинов на развитие ССЗ. Так, обсуждается их роль в формировании мерцательной аритмии и их связь с риском инсульта при данной патологии [Lowe et al., 2005].

По мере созревания атеросклеротической бляшки происходит формирование ее липидного ядра и фиброзной оболочки. Синтез коллагена — компонента фиброзной покрышки — обеспечивается гладкомышечными клетками. Этот процесс активируется под действием PDGF и TGF- $\beta$ . Истончение фиброзной покрышки приводит к дестабилизации бляшки, экспозиции протромбогенного содержимого бляшки

в просвет сосуда и развитию атеротромбоза. Макрофаги продуцируют матриксные металлопротеиназы, которые обеспечивают деградацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса и разрушают фиброзную оболочку. Этот процесс активируется под действием Т-лимфоцитов; кроме того, продукт Т-лимфоцитов — IFN- $\gamma$  — ингибирует синтез коллагена в гладкомышечных клетках. Показано, что при ЗГТ увеличивается продукция матриксных металлопротеиназ, что может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию атеротромбоза [Braunshstein et al., 2002]. Возможно, увеличение концентрации матриксных металлопротеиназ может быть одной из причин неэффективности ЗГТ во вторичной профилактике атеросклероза, а порой и ее неблагоприятного влияния в отношении риска атеротромбоза.

МСР-1 служит для привлечения моноцитов в область воспаления, способствует активации прокоагулянтных механизмов за счет активации экспрессии TF на эндотелиоцитах и моноцитах. Повышение его концентрации является фактором риска ИМ [Pradhan et al., 2002]. При ЗГТ отмечается уменьшение продукции МСР-1, что свидетельствует о провоспалительной активности эстрогенов. Однако клиническое значение подобного влияния пока не определено.

Наиболее чувствительными маркерами системного воспалительного ответа являются белки острой фазы воспаления, которые синтезируются в печени в ответ на воздействие провоспалительных цитокинов, прежде всего IL-6, а также IL-1 и TNF- $\alpha$ . Исходный уровень таких провоспалительных маркеров, как СРБ, растворимые молекулы адгезии и особенно IL-8, коррелирует со значением лодыжочно-плечевого индекса, что свидетельствует об их роли в развитии атеросклероза [Lowe, 2005].

В исследовании M. Cushman и соавт. (1999), посвященном влиянию препаратов ЗГТ на маркеры воспалительного ответа, была выявлена, с одной стороны, противовоспалительная активность этих препаратов, что проявлялось в снижении уровня фибриногена и  $\alpha_1$ -гликопротеина, а с другой — повышение уровня СРБ и снижение уровня альбумина свидетельствовали о провоспалительном действии препаратов.

Альбумин является негативным белком острой фазы воспаления. Он активирует фибринолиз, способствует вазодилатации, обладает антиоксидантными и антиагрегантными свойствами. В различных исследованиях показано, что низкий уровень альбумина является фактором риска ССЗ и прогностически неблагоприятным признаком их исхода, причем более сильная корреляция обнаружена у женщин.

Фибриноген является важнейшим регулятором процессов воспаления и коагуляции. По данным метаанализа E. Ernst и соавт. (1993), повышенный уровень фибриногена, играющего ведущую роль в прогрессировании процессов воспаления и коагуляции, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Роль  $\alpha_1$ -гликопротеина в патогенезе атеросклероза до конца не изучена, однако, по данным исследования MRFIT [Kuller et al., 1996], повышение его уровня не связано с риском ССЗ. Несмотря на то что продукция  $\alpha_1$ -гликопротеина и СРБ регулируется с помощью сходных молекулярных механизмов, влияние препаратов ЗГТ на уровень этих маркеров воспалительного ответа оказалось диаметрально противоположным. Важно отметить, что наиболее значимым изменениям, по сравнению с другими маркерами воспаления, подвергается СРБ, уровень которого на фоне приема ЗГТ повышается на 59% [Cushman et al., 1999]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о значительном повышении уровня СРБ при гормональной терапии. В исследовании P.M. Ridker (1999) показано увеличение концентрации СРБ в 2 раза при применении ЗГТ у здоровых женщин (средний возраст 51 год) без факторов риска ССЗ независимо от режима ЗГТ (чистые эстрогены или комбинированная терапия).

В рандомизированном исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study) показано, что уровень СРБ значительно возрастает при применении различных режимов ЗГТ (КЭЭ, КЭЭ + МПА в постоянном режиме, КЭЭ + МПА в циклическом режиме, КЭЭ + микронизированный прогестерон) [Cushman M. et al., 1999].

#### 21.3.10. Значение изменения уровня С-реактивного белка при гормональной терапии

С-реактивный белок является необычайно чувствительным маркером воспаления. Так, в норме в сыворотке человека содержится 0,8 мг/л СРБ, а при воспалении его концентрация увеличивается в 10 тыс. раз. Повышение содержания СРБ отмечается через 6 ч после воздействия воспалительного стимула, а максимальная концентрация этого белка достигается через 48 ч [Hirshfield et al., 2003] (см. также *С-реактивный белок*).

Многочисленные исследования показывают, что повышенный уровень СРБ является фактором риска ССЗ, свидетельствуя о важности субклиническо-

го воспаления. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике American Heart Association (2003), определение СРБ — важный этап определения риска ССЗ. Данные последнего исследования и мета-анализа 22 исследований, посвященных СРБ, говорят о том, что относительный риск ССЗ при повышении его уровня повышается в 2 раза [Danesh et al., 2004]. У здоровых лиц даже незначительно повышенный уровень СРБ свидетельствует об увеличении риска атеротромбоза в дальнейшем. У пациентов с острым ИМ уровень СРБ повышается в течение 6 ч, что может быть проявлением как системной реакции организма на воспаление, так и следствием некроза миокарда. СРБ имеет важное прогностическое значение для определения исхода острого коронарного синдрома даже при отсутствии признаков некроза миокарда (по данным уровня тропонина). При ИМ уровень СРБ не только отражает степень повреждения тканей и является прогностически значимым для исхода заболевания, но и откладывается в участках тканевого повреждения, способствуя прогрессированию патологического процесса.

Повышенный уровень СРБ является прогностически неблагоприятным признаком в отношении развития ИМ и сердечной смерти при стабильной стенокардии, при остром коронарном синдроме и фактором риска ССЗ у мужчин и женщин среднего и старшего возраста в отсутствие других факторов риска [Tracy et al., 1999]. Повышенный уровень СРБ выявляется у лиц с субклиническими формами ССЗ, а высокий уровень — коррелирует с быстротой появления первых клинических признаков. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) был доказан повышенный риск ИМ при высоком уровне СРБ у курящих мужчин. По данным проспективного исследования P. Ridker и соавт. (1998), высокий уровень СРБ у здоровых женщин, включенных в исследование WHI, был показателем ИМ, который случился в период до 6 лет [Ridker et al., 1998]. По данным последнего исследования British Women's Heart and Health Study [Lawlor et al., 2005], повышенный уровень СРБ увеличивает риск артериальной гипертензии.

У пациентов с ИБС выявлена обратная корреляция между уровнем СРБ и эндотелий-зависимой вазодилатацией, которая является одним из предикторов исхода заболевания [Brull et al., 2003].

При повышении содержания СРБ наблюдается нарушение процессов эндотелий-зависимой вазодилатации, тогда как при нормализации уровня СРБ отмечается значительное улучшение показателей вазодилатации [Blake et al., 2001].

Важнейшим регулятором синтеза белков острой фазы воспаления является провоспалительный цитокин IL-6. Он экспрессируется моноцитами и адипоцитами, постоянно обнаруживается в атеросклеротических бляшках. IL-6 является активатором гемопоэза, синтеза белка острой фазы воспаления (СРБ, FVIII, фибриногена), активирует экспрессию TF и vWF.

По данным D. Sukovich и соавт. (1998), применение E2 у крыс с мутантным геном апополипротеина А приводило к значительному снижению уровня IL-6 в атеросклеротической бляшке. Интересно, что, несмотря на значительное повышение уровня СРБ, существенных изменений концентрации IL-6 при ЗГТ не происходит. Отсюда ясно, что уровень СРБ при применении препаратов ЗГТ повышается не за счет активации экспрессии провоспалительных цитокинов, а вследствие включения иных механизмов регуляции, в частности непосредственного эффекта эстрогенов на синтез СРБ в печени. Участие различных механизмов в регуляции процессов воспаления под действием гормональных препаратов также подтверждается порой абсолютно противоположным влиянием ЗГТ на различные маркеры воспаления.

Показано, что разные режимы и дозы гормональных препаратов отличаются по своему влиянию на концентрацию провоспалительных маркеров. При использовании натурального эстрогена 17 $\beta$ -эстрадиола выявляется снижение содержания клеточных молекул адгезии при отсутствии повышения уровня СРБ [Stork et al., 2002]. K. Prestwood и соавт. (2004) исследовали влияние различных доз эстрадиола на маркеры воспаления и показали, что при применении низких доз E<sub>2</sub> (0,25–0,5 мг/сут) повышения уровня СРБ не происходит. Правда, не отмечается и благоприятного влияния на липидный спектр.

При использовании трансдермальных форм эстрогенов значительных изменений уровня СРБ не наблюдается: по разным данным, он либо уменьшается [Sattar et al., 1999], либо не претерпевает существенных изменений. Возможно, это связано с отсутствием первичного прохождения эстрогенов через печень при применении их трансдермальной формы, в то время как именно печень является регулятором продукции белков острой фазы воспаления. Как уже говорилось, данные клинических исследований свидетельствуют о меньшем риске тромбозов при применении трансдермальных форм ЗГТ, что может объясняться их менее выраженным влиянием на процессы воспаления. Поэтому трансдермальные формы эстрогенов более предпочтительны у женщин с факторами риска ССЗ (ожирение, артериальная гипертензия, курение).

Данные исследования WHI свидетельствуют о том, что такие маркеры воспаления, как СРБ, SAA, IL-6, sICAM, являются прогностически важными для определения риска ССЗ у здоровых женщин. Однако проведенный многофакторный анализ позволяет заключить, что наиболее чувствительным и независимым от других факторов риска атеросклероза является уровень СРБ. Таким образом, повышенное содержание СРБ может свидетельствовать о повышенном риске ССЗ даже в отсутствие значительных изменений в липидном спектре. Одновременное определение уровня СРБ и липидного спектра обеспечит лучшие возможности оценки риска сердечно-сосудистой патологии и безопасность применения ЗГТ в каждом отдельном случае, а также поможет выявить группу пациентов, которые нуждаются в постоянном наблюдении и активной профилактике атеросклероза (подбор диеты, индивидуальная физическая нагрузка, отказ от курения). Однако прогностическая значимость определения СРБ может снижаться при наличии у пациентки хронических инфекционных и аутоиммунных заболеваний, так как при этом становится невозможным установить, в какой мере повышение уровня СРБ связано с процессами атеросклероза.

### 21.3.11. Синдром системного воспалительного ответа и венозный тромбоз

Синдром системного воспалительного ответа также может являться причиной развития ВТЭ. По данным Р. Kamphuisen и соавт. (1999), уровень СРБ у пациентов, перенесших ВТЭ, значительно выше, чем у здоровых людей. Последнее исследование R. Vormittag (2005) свидетельствует об увеличении риска ВТЭ при повышенном уровне СРБ и отсутствии других факторов риска. В то же время ряд авторов не находит связи ВТЭ с острофазовыми показателями провоспалительного ответа. Такие острофазовые показатели, как фибриноген, фактор VII, vWF, тесно коррелируют с риском ВТЭ. Однако одновременное наличие повышенного уровня СРБ и этих факторов не увеличивает риск заболевания. Это свидетельствует о том, что повышенный уровень фибриногена, фактора VIII и vWF является фактором риска венозных тромбозов, независимым от наличия системного воспалительного ответа. Кроме того, T. Sailer и соавт. (2005), исследуя женщин с СКВ, которая характеризуется развитием системного воспаления, не нашли различий в уровне СРБ у женщин, перенесших и не перенесших эпизод ВТЭ.

По данным В. van Akenen и соавт. (2002), повышение уровня IL-8 является независимым фактором

риска венозного тромбоза (RR = 1,7), особенно у лиц старшего возраста. IL-8 — важнейший участник воспалительного процесса. Он служит хемоаттрактантом для лейкоцитов, обеспечивает их адгезию к эндотелию. На модели венозного стаза было показано, что моноциты являются первыми клетками, взаимодействующими с эндотелием. Кроме того, недавно была выявлена способность IL-8 активировать экспрессию тканевого фактора на моноцитах, что также способствует развитию прокоагулянтного состояния.

Одной из важнейших причин развития ВТЭ является APC-R. Чаще всего она связана с FV Leiden, кроме того, она выявляется при беременности, при применении эстрогенов, при АФС, при повышенном уровне фактора VIII. Возможно, состояние системного воспаления характеризуется увеличением APC-R. Влияние на содержание фактора VIII и на чувствительность к APC может оказывать полиморфизм генов провоспалительных цитокинов и хемокинов. При исследовании зависимости содержания фактора VIII и чувствительности к APC от полиморфизма генов IL-1 $\beta$  (+3954C/T), IL-6 (-174G/C), MCP-1 (-2518A/G) была выявлена связь между APC-R и полиморфизмом гена MCP-1 [Gonzalez-Ordenez, 2004].

Следует отметить, что данных литературы о конкретных механизмах влияния системного воспалительного ответа на развитие ВТЭ крайне мало. Для выяснения этих чрезвычайно важных процессов необходимы дальнейшие исследования.

### 21.3.12. Причины повышения базальной активности процессов системного воспаления и их влияние на риск тромботических осложнений при гормональной терапии

Несмотря на многочисленные данные о влиянии ОК и ЗГТ на маркеры воспаления, остается неясным, какой суммарный эффект — про- или противовоспалительный — оказывают гормональные препараты и в каких случаях баланс про- или противовоспалительных цитокинов может нарушаться и приводить к развитию тромботических осложнений.

Существует парадоксальный факт: эстрогены, оказывающие *in vitro* противовоспалительное действие, *in vivo* обладают провоспалительной активностью и могут вызывать тромботические осложнения. Возможным объяснением этому является активация продукции СРБ *in vivo*, которая более значима, чем локальное противовоспалительное действие. В настоящее время считается, что причина тромбозов, особенно в течение первого года применения пре-

паратов ЗГТ, связана с провоспалительным действием этих препаратов вследствие резкого увеличения уровня СРБ, тогда как последующее снижение риска тромботических осложнений обусловлено локальной провоспалительной активностью эстрогенов и постепенным снижением уровня СРБ. Повышение уровня СРБ оказывается особенно неблагоприятным при уже имеющейся сосудистой патологии [Stork et al., 2004].

Таким образом, риск тромботических осложнений при ЗГТ зависит от изначального состояния эндотелия, уже существующего уровня системного воспаления, для которого ЗГТ может стать катализатором прогрессирования патологического процесса.

Более высокий риск артериального тромбоземболизма обусловлен такими сопутствующими факторами риска, как возраст, курение, диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гипергомоцистемия, мигрень и семейный анамнез артериальных тромбозов.

Риск тромботических осложнений существенно возрастает у женщин с ожирением и метаболическим синдромом. Ожирение является несомненным фактором риска атеросклероза и ВТЭ. Показано, что ожирение сопровождается активацией системного воспалительного ответа. Жировая ткань продуцирует широкий спектр гормонов и медиаторов, участвующих в регуляции процессов коагуляции, воспаления, влияющих на состояние эндотелия. Жировая ткань служит источником провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), непосредственно участвуя, таким образом, в процессах воспаления и создавая изначально благоприятный фон для развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Предполагается, что IL-6 играет роль в развитии тромбозов при ожирении [Woods et al., 2000]. При ожирении выявляется повышенный уровень СРБ, что объясняется активацией системного острофазового ответа под действием провоспалительных цитокинов. Уровень СРБ коррелирует с ИМТ, содержанием холестерина

и ЛПНП. Кроме того, адипоциты являются источником TF и PAI-1, что обуславливает состояние гиперкоагуляции и прогрессирование процессов воспаления. Таким образом, как применение ЗГТ, так и ОК у женщин с избыточной массой тела может способствовать активации имеющегося базального уровня процессов воспаления и, следовательно, возникновению тромботических осложнений.

Риск тромботических осложнений при приеме гормональных препаратов существенно выше у курящих женщин. Это может объясняться активацией процессов системного воспаления и формированием эндотелиальной дисфункции. Так, у курильщиц повышен уровень СРБ, IL-6, sICAM-1 [Blake et al., 2001].

Применение препаратов ЗГТ может создавать больший риск развития осложнений, чем использование ОК. Это связано с тем, что гормональные контрацептивы используют, как правило, молодые женщины с минимальными факторами риска тромботических осложнений, тогда как с возрастом происходят значительные изменения в балансе свертывающей системы крови, липидного спектра, наблюдается прогрессирование атеросклеротических изменений.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что раннее назначение ЗГТ у приматов позволяет существенно снизить прогрессирование атеросклеротического процесса, тогда как назначение ЗГТ при уже имеющихся атеросклеротических изменениях подобным эффектом не сопровождается (рис. 21.2).

Заместительная гормональная терапия ингибирует прогрессирование атеросклероза на 70% у животных, если она проводится сразу после овариэктомии, тогда как при назначении ЗГТ через 2 года (что соответствует 6 годам жизни у человека) после искусственно вызванной менопаузы такого положительного эффекта не отмечается [Mikkola et al., 2002]. Эстрогены препятствуют образованию неинтимы после баллонной ангиопластики у приматов. Однако у животных с предшествующим атеросклеротическим поражением

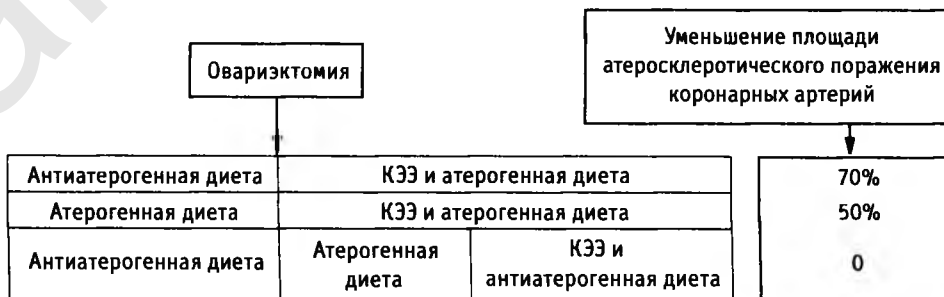


Рис. 21.2. Влияние ЗГТ на развитие атеросклероза у приматов [Adams et al., 1997]

коронарных артерий эстрогены подобным влиянием не обладают [Hanke H., 1999].

С возрастом риск ССЗ значительно возрастает. Это связано с генетически детерминированными процессами старения, «изнашиванием» организма, проатерогенными изменениями в отсутствие вазопротективного влияния эндогенных эстрогенов, а также с пагубным воздействием факторов окружающей среды. Все это приводит к формированию определенного преморбидного фона, который под действием различных неблагоприятных агентов может способствовать развитию патологического процесса. Результатом этого комплексного влияния различных факторов является развитие эндотелиальной дисфункции, которая характерна для всех женщин в менопаузе и приводит к повышению риска атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, тромботических осложнений. Так, по данным E. Daly и соавт. (1996), у женщин в постменопаузе риск ВТЭ в 2 раза выше, чем у женщин в репродуктивном возрасте. По данным Фрэмлингского исследования [Kannel et al., 1996], в возрасте от 30 до 65 лет в среднем систолическое АД повышается на 20 мм рт. ст., а диастолическое — на 10 мм рт. ст. При менопаузе наблюдается ежегодное увеличение систолического АД на 0,5 мм рт. ст., а диастолического АД — на 2,3 мм рт. ст. Показано также, что нарушение эндотелий-зависимой дилатации является независимым фактором риска артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе.

Возможно, причиной неблагоприятного влияния гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему, выявленного в рандомизированных контролируемых исследованиях (HERS, WHI), является включение в эти испытания женщин старшего возраста, которые начали применять препараты ЗГТ только через 10–15 лет после установления постменопаузы.

У таких женщин может быть существенно повышен риск тромботических осложнений.

Интересно, что ухудшение показателей липидного профиля может не оказывать протективного влияния при уже имеющемся системном воспалении. По данным M. Mendelsohn и соавт. (1999), женщины, у которых в ответ на ЗГТ уровень ЛПВП повышается значительно, имеют больший риск атеротромбоза. Таким образом, позднее назначение гормональной терапии может не только не уменьшать риск ССЗ, но и способствовать прогрессированию атеросклероза (табл. 21.12).

Возможно, что применение препаратов ЗГТ сразу после установления менопаузы в отсутствие факторов риска и системного воспаления может оказывать протективное влияние. Так, по данным NAMS, у молодых женщин, в отличие от женщин более старшего возраста, в течение первых 2 лет применения ЗГТ не было выявлено увеличения риска ССЗ [Utian W.H., 2004].

Таким образом, влияние ЗГТ на развитие ССЗ в значительной степени зависит от функционального состояния эндотелия коронарных сосудов. В пожилом возрасте наблюдаются атеросклеротические повреждения сосудов, что сопровождается снижением функциональной активности эндотелия (анти тромботической) и, в частности, снижением количества эстрогеновых рецепторов, что, соответственно, значительно снижает потенциальный кардиопротективный и васкулопротективный эффекты ЗГТ. Эти эффекты ЗГТ в настоящее время все больше увязывают с так называемой концепцией «здорового» эндотелия. Положительные эффекты ЗГТ отмечаются у относительно молодых женщин в постменопаузе, не имеющих заболеваний коронарных сосудов или других коронарных факторов риска, ИМ и/или тромбозов в анамнезе. Таким образом, на успех ЗГТ можно

Таблица 21.12

**Результаты рандомизированных контролируемых исследований по вторичной профилактике ССЗ с помощью ЗГТ у женщин в постменопаузе**  
[Schneider et al., 2005]

Исследование	Средний возраст	Относительный риск	Повышенный риск после начала ЗГТ
HERS	67	0,99	Да
Papworth	66	1,29	Нет
ESPRIT	63	1,99	Нет
CAPS	65	1,2	Да
WHI	63	1,24	Да
Ангиографические: ERA, WAVE, WELL HART	66	1	Не оценивался

рассчитывать только у более молодых пациенток с сохранной функцией эндотелия, тогда как у пожилых пациенток с преморбидными состояниями перевешивают отрицательные эффекты ЗГТ.

Задача дальнейших исследований — определение влияния ЗГТ на процессы воспаления и формирования тромбоза при назначении препаратов в момент установления менопаузы при еще сохранной функции эндотелия и отсутствии активного прогрессирования атеросклеротического процесса.

### 21.3.13. Значение полиморфизма эстрогеновых рецепторов в развитии тромботических осложнений при приеме гормональных препаратов

Ответ на гормональную терапию может определяться генетическими факторами. Полиморфизм гена рецептора эстрогенов может существенно влиять на чувствительность тканей к этим гормонам. Впервые взаимосвязь между риском ССЗ и полиморфизмом ЭР $\alpha$  была показана в 1997 г. К. Sudhir, который описал развитие атеросклероза у мужчины в возрасте 31 года при наличии нонсенс-мутации ЭР $\alpha$  (замена Т/С в кодоне 157 в экзоне 2) (рис. 21.3). Дальнейшие исследования подтвердили, что полиморфизм гена ЭР $\alpha$  может в значительной мере определять риск как артериальных, так и венозных тромбозов. По данным исследования Т. Lehtimaki и соавт. (2002), полиморфизм гена ЭР $\alpha$  PvuII (замена азотистого основания С/Т или Р1/Р2 в интроне 1) является независимым фактором риска атеросклероза, атеротромбоза и внезапной сердечной смерти. Согласно данным аутопсии, у мужчин старше 53 лет с генотипом С/Т обнаруживается вдвое большее по площади поражение коронарных артерий, а с генотипом Т/Т — в 5 раз большее по сравнению с генотипическим вариантом С/С. Риск ИМ значительно возрастал при ожирении (в 6,2 раза при генотипе С/Т и в 10,6 раза при генотипе Т/Т по сравнению с пациентами с генотипом С/С). Интерес-

но, что во многих исследованиях полиморфизм гена ЭР $\alpha$  ассоциировался с риском ССЗ у женщин, в то время как у мужчин подобная зависимость не выявлялась. Так, V. Ferrero и соавт. (2003) показали, что генотип ЭР $\alpha$  PvuII Т/Т является независимым фактором риска рецидива стеноза коронарных артерий в течение 6 мес. после их стентирования у женщин, но не у мужчин.

Эндогенные эстрогены обладают способностью подавлять воспалительный ответ, однако при различных вариантах полиморфизма генов ЭР может существенно изменяться чувствительность тканей к эстрогенам и регулирующее влияние последних на процессы воспаления. При определенных вариантах гена ЭР может наблюдаться уменьшение противовоспалительной активности эндогенных эстрогенов и развитие субклинического ССВО. Возможно, такое базальное увеличение уровня воспалительных процессов определяет повышенную чувствительность организма к провоспалительным стимулам и является причиной тромботических осложнений при применении гормональных препаратов, которые служат мощным триггерным механизмом для уже сформированного патологического процесса. О влиянии полиморфизма генов ЭР $\alpha$  на готовность организма к восприятию провоспалительных стимулов свидетельствуют данные проспективного исследования М. Mendelsohn и соавт. (2004), включавшего 854 женщины и 873 мужчины, средний возраст которых составлял 51 год. Различные варианты полиморфизма гена ЭР $\alpha$  (с30Т/Т, с454–397Т/Т, с454–397А/А, с975G/G) ассоциируются с существенным повышением уровня ЛПНП у курящих женщин, тогда как у мужчин такая зависимость не выявлена.

В исследовании D. Herrington и соавт. (2002) обнаружено влияние полиморфизма гена ЭР $\alpha$  на изменение маркеров воспаления и риска ИМ при применении ЗГТ. У женщин с вариантом гена ЭР $\alpha$  IVS1-401C/C, обнаруженного в 20% случаев, при использовании препаратов ЗГТ снижение уровня

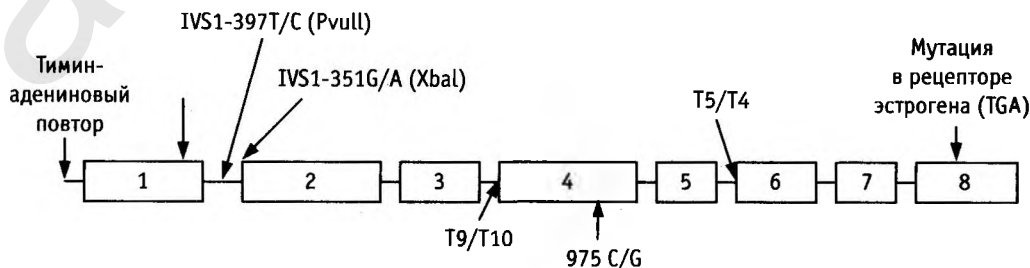


Рис. 21.3. Полиморфизм гена ЭР $\alpha$



Е-селектина, ЛПНП, уменьшение соотношения ЛПНП/ЛПВП и содержания ЛПв выявляется в большей степени, чем у женщин с вариантом С/Т или Т/Т в этом участке гена. Однако влияния полиморфизма гена IVS1-401 на уровень СРБ при ЗГТ не было выявлено. С-аллель содержит сайт связывания для фактора транскрипции В-туб, который способен активировать транскрипцию ЭРа, а следовательно, увеличивать чувствительность тканей к действию эстрогенов. В аллеле Т такой участок отсутствует, что объясняет более низкий уровень экспрессии ЭР и более низкую чувствительность к эстрогенам у женщин с генотипом IVS1-401Т/Т и С/Т по сравнению с носителями генотипа IVS1-401С/С [Schuit et al., 2004]. У последних риск ССЗ при приеме препаратов ЗГТ может быть меньше. Под действием В-туб активируется экспрессия ЭРа, что может усиливать эффект эстрогенов. Кроме того, у женщин с генотипом IVS1-397С/С снижение уровня Е-селектина при применении ЗГТ наблюдается в большей мере по сравнению с женщинами с генотипами IVS1-397С/Т и Т/Т [Cushman et al., 2004].

В результате 7-летнего проспективного когортного исследования (средний возраст 55 лет) было показано, что у женщин PvuII аллель Т и XbaI аллель А являются независимыми факторами риска как нефатального, так и, в большей степени, фатального ИМ (RR = 2). У мужчин такого влияния выявлено не было [Schuit et al., 2004]. При наличии этих генотипических вариантов ЭРа наблюдается более высокий риск остеопороза и снижается риск рака эндометрия, что может объясняться низкой активностью эстрогенов. Дефицит рецепторов эстрогенов может приводить к формированию эндотелиальной дисфункции.

Так, G. Rubanyi и соавт. (1997) показали, что у мышей с мутантным геном ЭРа значительно снижается продукция NO. Нарушение функций эндотелия приводит к нарушению его репаративных свойств в ответ на повреждающие стимулы, что, возможно, и объясняет увеличение риска фатальных осложнений в данном исследовании.

Интересно, что у женщин с генотипом PvuII Т/Т и XbaI А/А характерно более раннее наступление менопаузы, что свидетельствует о недостаточном эффекте эстрогенов при наличии этих вариантов гена ЭРа [Schuit et al., 2004].

Полиморфизм IVS1-354G/A также влияет на риск ИМ и смертельного исхода при приеме ЗГТ [Cushman et al., 2004]. Вариант IVS1-345G/G выявляется у 12% женщин и ассоциируется с повышением риска нефатального и фатального ИМ в 2 раза при ЗГТ, тогда как при генотипах IVS1-354G/A и -А/А риск сердечно-сосудистых осложнений не увеличивался. Кроме того, было выявлено влияние этого варианта гена ЭРа на риск развития ВТЭ, рака молочной железы и частоту переломов.

T. Kunnas и соавт. (2000) показали, что большое количество ТА-повторов определяет более низкий уровень экспрессии ЭРа и коррелирует с тяжестью ИБС у мужчин. Роль этого варианта гена ЭРа предстоит установить в последующих исследованиях.

Необходимо дальнейшее изучение влияния полиморфизма ЭР на риск ССЗ, осложнений при применении гормональной терапии и патогенетических механизмов, лежащих в основе этих влияний. Скрининг вариантов гена ЭРа позволит выявить группу женщин с высоким риском развития осложнений при ЗГТ.

Таблица 21.13

## Изменения в системе гемостаза при применении ОК

Системы гемостаза	Эффект	Компоненты систем гемостаза
Антикоагулянтная система	↓	Протеин С, протеин S, резистентность к APC, AT III
Прокоагулянтная система	↑	Фибриноген, протромбин, VII, IX, X, XI, XII, XIII, vWF, TF, гомоцистеин
	↓	TFPI
Профибринолитические показатели	↑	Плазминоген t-PA (содержание и активность) Фактор XII-зависимый фибринолиз Прекалликреин
	↓	FXIII TAFI*
Антифибринолитические показатели	↑	FXIII TAFI*
	↓	PAI-1 С1-ингибитор эстеразы

\* Характерно для ОК III поколения.

#### 21.3.14. Влияние женских половых гормонов на систему гемостаза

**Влияние ОК на систему гемостаза.** Показатели гемостаза при ЗГТ и при приеме ОК изменяются (обычно в пределах нормы), при этом отмечаются как неблагоприятные эффекты, проявляющиеся в снижении концентрации антикоагулянтных и повышении концентрации прокоагулянтных белков, так и благоприятные эффекты вследствие повышения активности системы фибринолиза (табл. 21.13).

Под влиянием ОК повышается продуцирование глобулинов печенью, увеличивается содержание фибриногена, витамин К-зависимых факторов свертывания крови — протромбина, факторов VII, IX, X, XI, XII, XIII.

Изолированное увеличение уровня факторов означает, что имеет место потенциальная гиперкоагуляция без признаков активации внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза.

Уменьшается содержание антикоагулянтных компонентов системы гемостаза: PC, PS, AT III. Кроме того, отмечается снижение чувствительности к APC. Такая приобретенная APC-R практически эквивалентна таковой при гетерозиготной форме мутации фактора FV Leiden. Однако, в отличие от генетически обусловленной, приобретенная APC-R не выявляется после отмены ОК. В то же время состояние APC-R у лиц с гетерозиготной формой мутации гена FV Leiden при приеме ОК эквивалентно таковому при гомозиготной форме мутации FV Leiden. Повышение активации коагуляции при приеме ОК отражают такие маркеры тромбофилии, как увеличение концентрации фибринопептида А — «осколка» реакции превращения фибриногена в фибрин, F1+2 и TAT. При этом при приеме ОК возрастает уровень неактивного TAT, который появляется гораздо раньше, чем развивается внутрисосудистое фибринообразование.

Об активации процессов фибринолиза свидетельствует уменьшение уровня PAI-1, повышение содержания t-PA и плазминогена. Однако этот эффект не в состоянии компенсировать их прокоагулянтный эффект, в частности увеличение APC-R и повышение генерации тромбина. Среди изменений в системе фибринолиза следует выделить повышение концентрации комплексов PAF и ПДФ, таких как D-димер. Отмечено, что индивидуальное соотношение между TAT и ПДФ не изменяется при приеме ОК. По-видимому, возникают определенные механизмы балансировки, которые, однако, довольно нестабильны.

За большинство побочных эффектов ОК на систему гемостаза в основном ответственны их эстро-

генные компоненты. Прогестагены I поколения, к которым относится норэтистерон, «повышают» дозу эстрогенов, так как некоторые продукты их метаболизма обладают эстрогенной активностью. Другие прогестины практически не обладают какими-либо эффектами сами по себе, а лишь модулируют эффекты в комбинации с эстрогенами, проявляя антиэстрогенную или андрогенную активность. Выраженность изменений показателей гемостаза при приеме ОК зависит от дозы эстрогенного компонента. При этом более выраженные изменения как в прокоагулянтном, так и в антикоагулянтном звене гемостаза наблюдаются при применении более высоких доз эстрогенов (КЭЭ 0,625 мг по сравнению с 1,25 мг) [Cano et al., 2001]. Низкодозированные препараты (30 мкг EE и 150 мкг левоноргестрела) повышают уровень факторов VII и X в меньшей степени, чем препараты с более высокими дозами эстрогенов. О более выраженной активации коагуляции при применении высоких доз эстрогенов свидетельствует повышение уровня фибринопептида А до 96% в ходе приема препаратов III поколения, содержащих 30–35 мкг EE, и меньше — при приеме ОК, содержащих 20 мкг эстрадиола.

Оральные контрацептивы III поколения способствуют развитию приобретенной APC-R. Эта наиболее характерная особенность ОК III поколения связана с качественным изменением прогестагенного компонента. Только дезогестрел-содержащие ОК ингибируют фибринолиз через повышение уровня TAFI. Таким образом, ОК III поколения наносят двойной удар по системе гемостаза: не только активируют прокоагулянтные механизмы, но и блокируют фибринолиз. Это объясняет повышение риска ВТЭ при приеме ОК III поколения по сравнению с ОК II поколения. Как правило, тромботические осложнения при приеме ОК III поколения развиваются у женщин с предшествующей тромбофилией и в особенности с мутацией FV Leiden, когда изначально имеет место состояние APC-R. Если же изначально имеется генетический дефект фибринолиза (например, полиморфизм гена PAI-1 или TAFI), то риск тромбоза значительно возрастает. На некоторые показатели гемостаза ОК III поколения оказывают более выраженное действие. Так, например, в большей степени повышается концентрация витамин К-зависимых факторов VII, X и протромбина, растет концентрация фибриногена, vWF, плазминогена, в большей степени снижается уровень PS. В то же время снижена активность PAI-1, причем этот эффект более выражен у дезогестрел-содержащих ОК, чем у гестоден-содержащих.

Таким образом, эстрогены и гестагены в составе оральных контрацептивов обладают комплексным механизмом действия на показатели гемостаза. При этом прогестагенный компонент оказывает модулирующее влияние на эффекты эстрогенов. При сравнении влияния эстрадиола (2 мг) в комбинации с дидрогестероном (10 мг) (фемостон) или с тримегестероном (новым 19-норпрегнановым производным) на показатели гемостаза у здоровых женщин в постменопаузе в обеих группах было выявлено снижение функции антикоагулянтной системы (снижение уровня PC, PS, АТ III, увеличение APC-R), увеличение продукции тромбина (увеличение содержания F1+2). Однако тенденция к гиперкоагуляции в большей степени уравнивалась при комбинации эстрадиола с тримегестероном вследствие более выраженной активации фибринолиза.

Механизмы влияния половых гормонов на систему гемостаза остаются и на сегодняшний день во многом неизвестными.

Остается неясным, влияют ли половые гормоны непосредственно на экспрессию факторов свертывания крови. До настоящего момента только промотор фактора XII выявлен как функционально отвечающий на воздействие эстрогенов. В экспериментах показано, что транскрипция гена фактора XII усиливается в 6 раз при введении крысам после овариэктомии 17 $\beta$ -эстрадиола. Возможно, влияние на факторы осуществляется не на этапах трансляции, а при посттрансляционных перестройках.

При воздействии эстрогенами на матку неполовозрелых крыс было продемонстрировано усиление экспрессии TF в клетках стромы и эпителия, что доказывает регуляцию этого фактора половыми гормонами. Прогестерон увеличивает количество мРНК TF в клетках стромы после инкубации в течение 3 дней, еще более этот эффект усиливается в присутствии эстрогенов. Однако замечено, что эстрогены не влияют на экспрессию TF моноцитами периферической крови и культурой ткани эндотелиальных клеток.

В исследованиях синтез vWF усиливался в 2 раза в клетках эндотелия человека под воздействием 17 $\beta$ -эстрадиола после инкубации в течение 3–5 дней. В экспериментах была показана также способность гена t-PA отвечать на воздействие половых гормонов. В клетках эндотелия человека прогестерон способен также повышать концентрацию t-PA мРНК. Однако эстрогены и прогестерон не влияют на синтез t-PA клетками эндотелия.

Вероятно, снижение активности АТ III под воздействием синтетических эстрогенов является боль-

ше результатом гемодилюции (из-за задержки солей и воды в организме), чем результатом снижения синтеза или увеличения потребления АТ III.

Существует несколько источников PAI-1 в плазме крови. К таким клеткам-продуцентам относятся эндотелиальные клетки, гепатоциты, гладкомышечные клетки и адипоциты. Несмотря на то что 17 $\beta$ -эстрадиол и EE не повышают синтеза PAI-1, в клетках-продуцентах были найдены рецепторы к эстрогенам. Интересно, что в клетках стромы эндометрия человека синтез мРНК PAI-1 стимулируется прогестероном и блокируется антагонистами прогестероновых рецепторов. Эстрадиол, не влияя на синтез PAI-1 как такового, усиливает эффект прогестерона. Таким образом, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Многие вопросы, касающиеся влияния половых гормонов на функции тромбоцитов, также пока остаются без ответа. Тромбоциты экспрессируют ЭР $\beta$ , поэтому возможно непосредственное влияние эстрогенов на активацию тромбоцитов. Так, способность последних связывать фибриноген выше у женщин, чем у мужчин, и колеблется у женщин в зависимости от фазы менструального цикла, увеличиваясь при повышении уровня эстрогенов [Herrington et al., 2002].

Достоверных данных, указывающих на изменение активации тромбоцитов в ответ на применение ОК, не получено. Показатели состояния тромбоцитов и сосудистой стенки, такие как PF4 и ТМ, как и агрегационные параметры тромбоцитов в плазме, не изменяются. Однако при проведении тестов с цельной кровью отмечается незначительное повышение в плазме крови метаболитов ТхА2, 11-дегидротромбоксана В<sub>2</sub> в плазме (на 20–40%). Измененные тромбоцитарные реакции являются первым признаком активации системы свертывания крови, которые при применении большинства современных низкодозированных ОК отмечаются к 9-му месяцу их приема. Этот срок является пограничным для решения вопроса о пролонгировании контрацепции и обычно требует проведения дополнительных диагностических тестов. Умеренная активация тромбоцитов, которая не приводит к их потреблению и развитию тромбоцитопатии, не требует какого-либо профилактического лечения. Тем не менее при увеличении сроков контрацепции до 18–24 мес. прогрессирование нарушений свертывания крови может инициироваться через тромбоцитарное звено системы гемостаза. Указанные факты явились основанием для назначения профилактического приема аспирина в постоянном или прерывистом режиме (каждые 48 ч) в низких дозах (50–100 мг). Снижение

уровня простаглицлина и повышение ТхА2 у женщин, которые применяют ОК, предрасполагает к венозному стазу. Применение аспирина позволяет сместить в сторону повышения активности простаглицлина баланс ТхА2 и PGI2.

При том что выявлено множество точек приложения ОК в системе гемостаза, до сих пор не понятно, какой эффект является ведущим в увеличении риска тромбозов. Скорее всего, для их развития на фоне гормональной терапии большее значение имеет исходное состояние системы гемостаза, наличие скрытых его дефектов (как, например, при генетических формах тромбофилии или при АФС), которые усугубляются эффектами ОК на свертывание крови. Одновременное наличие других факторов риска ВТЭ, таких как ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, а также семейный анамнез тромбозов (включая мутацию FV Leiden и другие наследственные дефекты), повышает риск венозной тромбоэмболии в несколько раз при приеме ОК. Даже в отсутствие клинических проявлений, в условиях генетических или приобретенных форм тромбофилии имеют место изменения в системе гемостаза, характеризующиеся повышенной готовностью к тромбозу. ОК же обладают синергичным эффектом с генетиче-

ской и приобретенной тромбофилией в отношении риска ВТЭ.

**Влияние ЗГТ на систему гемостаза.** Биологические эффекты ЗГТ на систему гемостаза сходны с таковыми ОК, однако следует учесть, что если ОК пользуются преимущественно молодые женщины, то ЗГТ — женщины в пери- и постменопаузе. У женщин более старшего возраста риск тромбозов выше, поскольку кроме эффектов ЗГТ, возможных скрытых тромбофилических нарушений, накладываются еще и возрастные особенности функционирования системы гемостаза (табл. 21.14).

Изменение параметров системы гемостаза является важнейшим фактором, предрасполагающим к развитию ССЗ у женщин в постменопаузе. Известно, что высокий уровень фибриногена повышает риск ИМ в 2 раза — эффект, сравнимый с таковым холестерина. Повышение уровня фактора VIII имеет место при субклинически и клинически проявляющихся ССЗ и ассоциируется с повышением уровня vWF. В большинстве же клинических исследований демонстрируется связь между повышением уровня этих факторов и заболеваниями коронарных сосудов. С повышенным риском фатального острого ИМ ассоциируется и высокий уровень фактора VIII. По данным исследо-

Таблица 21.14

Изменения в системе гемостаза, обусловленные ЗГТ и возрастом

Лабораторный тест	Возраст	ЗГТ
Фактор VII	+	N/—*
Фибриноген	+	—*
vWF	+	—*
Гомоцистеин	+	—*
Фактор X	+	N/+
Фактор VIII:C	+/N	+/N
Протеин С	+	N/+?
Протеин S	N	—
ТАГ	+	N/+
F1+2	+	N/+
Плазминоген	—	+/N
t-РА	—	+
РАI-1	+	—
РАР	?	+
Растворимый фибрин	?	+
APC-R	+/N	+

Условные обозначения: «N» — норма; «—» — снижение; «+» — повышение; «?» — точные данные отсутствуют.

\* Разнонаправленное влияние ЗГТ по сравнению с ОК.

вания А. Tsai и соавт., включавшего 19 237 пациентов и длившегося 7,8 лет, уровень факторов VIII и vWF — независимые дозозависимые факторы риска ВТЭ.

PAI-1 присутствует в интактных эндотелиоцитах и гладких миоцитах, однако в значительно более высоких концентрациях обнаруживается в атеросклеротических бляшках. По данным Northwick Park Heart Study [Meade et al., 1993], повышенный уровень PAI-1 является фактором риска атеросклероза и ишемических поражений. Уровень PAI-1 достоверно выше у женщин в постменопаузе, перенесших ИМ, по сравнению со здоровыми женщинами. Повышение уровня PAI, F1+2, D-димера, фибриногена свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции и может служить фактором риска как венозных, так и артериальных тромбозов. Увеличение уровня F1+2 отражает состояние гиперкоагуляции и выявляется у здоровых лиц, у которых впоследствии разовьется ИМ.

При приеме ЗГТ выявляется активация как коагуляции, так и фибринолиза. При ЗГТ происходит снижение уровня фибриногена и vWF, тогда как при приеме ОК и при беременности содержание этих факторов увеличивается. При пероральном приеме неконъюгированных эстрогенов уровень фактора VII повышается, в то время как в большинстве исследований при приеме комбинированных препаратов или трансдермальном пути введения уровень фактора VII не изменяется или слабо снижается.

Поскольку высокие уровни фактора VII и фибриногена ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, то уменьшение их содержания может способствовать снижению этого риска. Тем не менее успех снижения уровня фибриногена, фактора VII и vWF может быть сведен к минимуму влиянием ЗГТ на естественные антикоагулянты — снижением уровней AT III, PC и PS. Хотя в некоторых исследованиях отмечается повышение концентрации PC и отсутствие влияния на PS, APC-R однозначно

определяется во всех исследованиях. Следует учесть также, что с возрастом APC-R возрастает, что увеличивает риск тромбозов при ЗГТ. Так, было показано, что повышенный уровень APC-R коррелирует с риском ВТЭ при ЗГТ. Конечно, вероятность тромбоза значительно увеличивается, если в дополнение к двум указанным выше причинам добавляется еще и скрытая форма тромбофилии.

Однако данные многих исследований о влиянии ЗГТ на систему гемостаза весьма противоречивы. Основные несоответствия выявляются при анализе влияния ЗГТ на продукцию тромбина. Ряд исследований показывает повышение уровней TAT, F1+2, фибринопептида А, что свидетельствует об активации свертывающей системы крови при ЗГТ, и повышение уровней D-димера и комплексов PAI, что говорит об активации фибринолиза при ЗГТ. По данным Н. Teede и соавт. (2000), после 6 нед. терапии (2 мг эстрадиола и 1 мг норэтинстерона) выявляется повышение уровня F1+2, тогда как результаты HERS свидетельствуют об отсутствии изменений концентрации F1+2 и TAT после 4 мес. ЗГТ. Важно отметить, что корреляция между уровнем маркеров тромбинемии и фибринолиза при ЗГТ отсутствует. Это говорит о том, что активация фибринолиза на фоне ЗГТ не является ответом на повышение коагуляционной активности.

По данным К. Koh и соавт. (1997), при ЗГТ уровень PAI-1 снижается на 50%. Полиморфизм гена PAI-1 ассоциируется с повышением риска ССЗ. При наличии 4С-аллеля PAI-1 обнаружено повышение риска ИМ. Интересно, что экспрессия 4С-аллеля PAI-1 регулируется под действием триглицеридов. Препараты ЗГТ, увеличивая уровень триглицеридов, могут способствовать активации экспрессии PAI-1. Возможно, при наличии 4С-аллеля при применении ЗГТ процессы фибринолиза активируются в меньшей степени.

Большой интерес представляет влияние ЗГТ на уровень гомоцистеина, который в настоящее время

Таблица 21.15

Риск развития ВТЭ при применении оральных и трансдермальных форм ЗГТ

Исследование	Относительный риск	
	Пероральная форма	Трансдермальная форма
Daly E. et al., 1996	4,6	2,0
Scarabin P. et al., 2003	3,6	1,0
Perez-Gutthann S. et al., 1997	2,1	2,0
ESTHER (1998) (исследование по типу случай—контроль, включавшее 155 женщин в постменопаузе, перенесших 1 эпизод венозного тромбоза неустановленной природы)	3,5	0,9

рассматривается как независимый фактор риска и атеросклероза, и ИБС, и веноокклюзионных заболеваний. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, ЗГТ снижает уровень гомоцистеина в плазме. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании В. Walsh и соавт., включавшем 390 здоровых женщин в постменопаузе, после 8 мес. терапии (КЭЭ 0,625 мг/сут и МПА 2,5 мг/сут) отмечалось снижение уровня гомоцистеина в среднем на 8% по сравнению с плацебо-контролем. Безусловно, это является положительным эффектом ЗГТ.

Считается, что при применении пероральных форм ЗГТ происходят большие изменения как прокоагулянтного, так и профибринолитического звена гемостаза по сравнению с трансдермальными препаратами. Это объясняется отсутствием первичного прохождения последних через печень и, следовательно, меньшим влиянием на синтез компонентов системы гемостаза в печени. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Р. Scarabin и соавт. (2003) было показано, что, в отличие от пероральных форм, применение трансдермальных форм эстрадиола не сопровождается повышением APC-R и повышением уровня прокоагулянтных факторов (фибриногена, фактора XI). Назначение трансдермальных эстрогенов практически не влияет на уровень PAI-1, t-PA и, следовательно, характеризуется также и меньшим влиянием на систему фибринолиза. Рядом исследований показано, что при применении трансдермальных форм препаратов ЗГТ риск ВТЭ ниже, чем при применении оральных форм (табл. 21.15). Так, препарат ЗГТ для трансдермального применения эстрожель — натуральный  $17\beta$ -эстрадиол, у которого отсутствует эффект первичного прохождения через печень. Эстрожель не оказывает влияния на маркеры воспаления и коагуляции и не повышает риск тромботических осложнений.

В заключение хотелось бы отметить, что наибольший вклад в риск тромбозов при ЗГТ вносит исходное состояние гемостаза. Помимо возрастных изменений системы гемостаза у женщин в перименопаузе, в отличие от молодых женщин, применяющих ОК, чаще выявляются приобретенные факторы риска венозных артериальных тромбозов. Возможно, наличие у женщин в постменопаузе возрастных нарушений в системе гемостаза, преморбидного фона, факторов риска венозных и артериальных тромбозов, субклинического уровня системного воспаления, в частности обусловленного атеросклерозом, транзиторное состояние гиперкоагуляции, вызванное ЗГТ, является критическим для развития тромбоэмболических осложнений.

#### **21.4. Осложнения применения оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии у пациентов с антифосфолипидным синдромом**

Патогенез тромбозов представляет собой сложнейший механизм, в котором участвуют многие компоненты системы гемостаза, включая эндотелий, тромбоциты, прокоагулянтные, антифибринолитические и антикоагулянтные факторы, тесно связанные с системой гемостаза процессы воспаления и иммунорегуляции. Для возникновения тромбоза часто необходимо взаимодействие нескольких факторов: исходного состояния гиперкоагуляции (генетические формы тромбофилии, АФС), внешних провоцирующих факторов (травма, оперативное вмешательство, иммобилизация), гормональных изменений (беременность, ОК, ЗГТ, стимуляция овуляции). Согласно теории «двойного» или «тройного» удара, тромбозы развиваются под действием нескольких факторов риска сразу, при этом происходит декомпенсация исходного состояния гиперкоагуляции под влиянием дополнительных внешних стимулов. Препараты ОК и ЗГТ являются не только важнейшими факторами риска тромбозов у пациенток с АФС и генетическими тромбофилиями, которые согласно теории «двойного» удара усугубляют состояние гиперкоагуляции, но и сами по себе могут активировать синтез АФА, провоцировать развитие АФС и стать триггером к появлению первых клинических симптомов СКВ или вызвать обострение этого заболевания.

Антифосфолипидный синдром может являться одной из главных причин развития тромбозов при приеме ОК и ЗГТ. Например, в одном из исследований АФА были выявлены более чем у 70% пациентов с тромбоэмболическими осложнениями на фоне приема ОК [Beaumont et al., 1992]. Столь высокий риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с АФС при приеме ОК и ЗГТ объясняется во многом однонаправленным влиянием антифосфолипидных антител и эстрогенов на систему гемостаза. Мы считаем, что ведущую роль в патогенезе тромбозов у пациенток с АФС при приеме ОК и ЗГТ играет усугубление резистентности к протенину С, эндотелиальной дисфункции и прогрессирование процессов воспаления. Резистентность к активированному протенину С является важнейшим фактором развития венозных тромбозов у пациентов с АФС [Nojima et al., 2005]. АФА вызывают значительные повреждения в разных компонентах системы протеина С. Это связано с формированием резистентности к APC за счет ингиби-



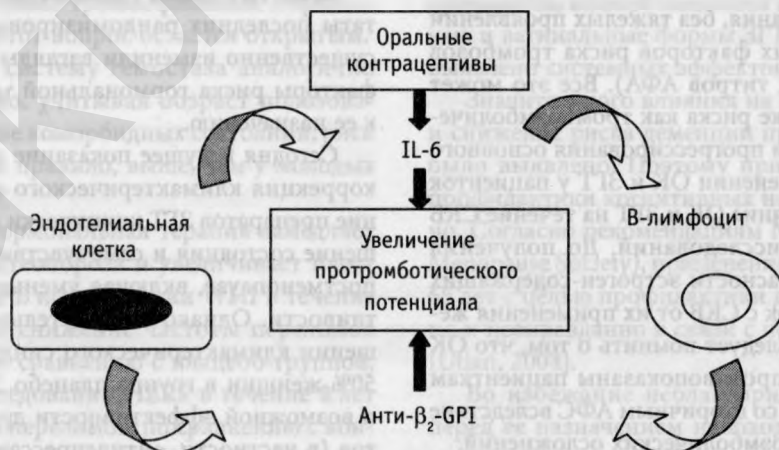
рования сборки комплекса протеина С на анионных поверхностях фосфолипидных мембран, вследствие прямой ингибции APC-активности и ингибции факторов Va и VIIa. Кроме того, АФА к тромбомодулину препятствуют активации протеина С на эндотелиальной поверхности, а АФА к протеину С и S прямо влияют на уровни этих важнейших антикоагулянтных факторов. АФА ингибируют образование тромбина, который обладает одновременно и протромботическими, и антипротромботическими свойствами. В присутствии АФА блокируется активация протеина С под действием тромбина. При применении гормональных препаратов у таких пациентов нарушения функции антикоагулянтной системы протеина С еще больше усугубляются, если у пациентки присутствует еще и генетически обусловленная резистентность к APC вследствие мутации FV Leiden или генетические дефекты различных компонентов антикоагулянтной системы (дефицит протеинов С, S, антитромбина III). Интересно, что у пациенток с мутацией FV Leiden при отсутствии клинических симптомов тромбозов антитела к  $\beta_2$ -GPI выявляются с большей частотой по сравнению с пациентками, у которых эта мутация отсутствует [Poka et al., 2004].

У женщин, применяющих ОК, при отсутствии каких бы то ни было симптомов тромбозов примерно в два раза чаще по сравнению с общей популяцией выявляются АФА, особенно IgG анти- $\beta_2$ -GPI [Vad et al., 2003]. Существует гипотеза, что активация продукции провоспалительных цитокинов под влиянием ОК может играть определенную роль в индукции синтеза антифосфолипидных антител. Интересно, что в одном из исследований у женщин, у которых

тромбоэмболические осложнения развились на фоне приема ОК, обнаруживался достоверно более высокий уровень маркера воспаления IL-6 и анти- $\beta_2$ -GPI, причем большая концентрация IL-6 соответствовала более высокому уровню АФА [Salobir et al., 2004]. Одним из возможных механизмов образования АФА под влиянием провоспалительных цитокинов является активация последними В-лимфоцитов. В-лимфоциты могут стать источником синтеза патологических иммуноглобулинов. АФА в свою очередь вызывают эндотелиальную дисфункцию, одним из проявлений которой является повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1), что замыкает порочный круг (рис. 21.4).

Важно отметить, что при возникновении тромбоэмболических осложнений при применении ОК и ЗГТ высока вероятность наличия скрытой формы АФС. Мы рекомендуем проводить скрининг на предмет генетических форм тромбофилии и АФС у всех пациенток с тромбоэмболическими осложнениями, возникшими на фоне приема ОК и ЗГТ. Это поможет выбрать рациональную антикоагулянтную терапию, ее длительность и определить прогноз заболевания.

Появились также данные о том, что СКВ является эстроген-зависимым заболеванием. Об этом свидетельствует целый ряд экспериментальных исследований. Так, эстрогены ухудшают течение заболевания на модели СКВ у мышей [Carlsten et al., 1992]. Под влиянием эстрогенов у мышей наблюдается продукция IgG и IgM к кардиолипинам [Verthelyi et al., 1997]. Вероятно, эстрогены оказывают комплексное воздействие на иммунную систему, активируя В-лимфоциты и подавляя активность супрессорных Т-лимфоцитов. У па-



**Рис. 21.4.** Порочный круг при применении ОК: ОК стимулируют продукцию IL-6, который усиливает синтез анти- $\beta_2$ -GPI В-лимфоцитами. Анти- $\beta_2$ -GPI вызывает эндотелиальную дисфункцию, что проявляется увеличением синтеза провоспалительных цитокинов и прокоагулянтных факторов



циентов с СКВ обнаруживается дисбаланс гормонов (увеличение содержания эстрадиола и снижение концентрации дегидроэпиандростерона сульфата), что может оказывать влияние на цитокиновый профиль. Показано, что пониженный уровень дегидроэпиандростерона сульфата коррелирует с низким уровнем IFN- $\gamma$ , а повышенный уровень эстрадиола — с нарушением продукции IL-4 [Verthelyi et al., 2001]. Повышение уровня эстрогенов и пролактина у пациентов с СКВ может способствовать активации В-клеток и нарушать толерантность к собственным антигенам организма [Grimaldi, 2006].

Оральные контрацептивы и ЗГТ рассматриваются как возможные триггерные факторы развития первых проявлений СКВ и обострения этого заболевания. Показано, что эстрогены способны индуцировать синтез антител к ДНК [Kanda et al., 1999]. При анализе частоты развития СКВ у пациенток, принимавших участие в крупнейшем исследовании Nurses' Health Study ( $n = 69\,435$ ), было показано, что при применении ЗГТ риск развития СКВ увеличивается в 2,5 раза [Sanchez-Guerrero et al., 1995]. Наиболее часто обострения СКВ развиваются в первый год после начала приема гормональных препаратов. Однако в результате последнего проспективного исследования по применению ЗГТ в течение одного года у 351 пациентки с СКВ было показано, что ЗГТ редко вызывает обострения СКВ, при этом не наблюдалось ни одного тяжелого обострения [Wyon et al., 2005]. Авторы делают вывод о возможности применения ЗГТ по строгим показаниям в течение короткого периода времени. Однако не следует забывать о том, что в проспективные исследования включают в основном пациенток со стабильным течением заболевания, без тяжелых проявлений СКВ и дополнительных факторов риска тромбозов (наличие ВА, высоких титров АФА). Все это может приводить к недооценке риска как тромбоземболических осложнений, так и прогрессирования основного заболевания при применении ОК и ЗГТ у пациенток с СКВ. На сегодня влияние ОК и ЗГТ на течение СКВ требует дальнейших исследований. До получения новых данных о безопасности эстроген-содержащих препаратов у пациенток с СКВ от их применения желательнее отказаться. Следует помнить о том, что ОК и ЗГТ категорически противопоказаны пациенткам как с первичным, так и со вторичным АФС вследствие высокого риска тромбоземболических осложнений.

Крайне важным для более глубокого понимания причин тромбозов, разработки их профилактики и терапии является дальнейшее изучение влияния АФС

и генетических форм тромбофилии на систему гемостаза, процессы воспаления и иммунную систему.

## 21.5. Современные представления, касающиеся применения оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии

**Оральные контрацептивы.** При назначении как ОК, так и ЗГТ необходимо оценивать абсолютный риск развития осложнений индивидуально у каждой пациентки. Прежде всего нужно принимать во внимание уже имеющиеся у женщины факторы риска ССЗ.

Перед назначением ОК достаточно сложно судить о возможно имеющихся у женщины генетических дефектах гемостаза, предрасполагающих к тромбозу. Генетические же исследования довольно дороги и часто недоступны.

Вопрос об отмене ОК перед планируемым оперативным вмешательством является спорным. Имеющиеся данные о риске ВТЭ в послеоперационном периоде весьма ограничены и свидетельствуют о незначительном повышении этого риска. Однако необходимо информировать об этом пациентку и постараться подобрать другие методы контрацепции или назначить профилактическую антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде.

Рекомендуется применять ОК, содержащие не более 35 мг ЕЕ, и прогестины II поколения (150 мкг левоноргестрела или 1 мг норэтингестерона). ОК III поколения принимать не рекомендуется в связи с более высоким риском развития ВТЭ.

**Заместительная гормональная терапия.** Результаты последних рандомизированных исследований существенно изменили взгляды на преимущества и факторы риска гормональной терапии и показания к ее назначению.

Сегодня ведущее показание к назначению ЗГТ — коррекция климактерического синдрома. Применение препаратов ЗГТ клинически демонстрирует улучшение состояния и самочувствия женщин в перименопаузе, включая уменьшение приливов, потливости. Однако положительное влияние в отношении климактерического синдрома наблюдалось у 50% женщин в группе плацебо. Это свидетельствует о возможной эффективности других групп препаратов (в частности, антидепрессантов) для коррекции менопаузальных симптомов.

Препараты ЗГТ должны применяться в минимальных эффективных дозах и в течение как можно более

короткого периода времени. Рекомендуемая начальная доза эстрогенов составляет 1–2 мг [Skouby et al., 2004]. Рекомендуемая длительность ЗГТ — 2–3 года. Необходимо ежегодно контролировать эффективность лечения, стремясь назначить более низкую дозу препарата. В случае рецидива климактерического синдрома применение ЗГТ можно возобновить, непременно соблюдая принцип назначения минимальной дозы, эффективной у данной пациентки.

У женщин с интактной маткой эстрогены должны применяться в комбинации с прогестинами для предотвращения развития рака эндометрия. В то же время прогестагенный компонент ассоциируется с увеличением риска рака молочной железы, который, по данным WHI, при ЗГТ возрастает на 29%. Риск рака молочной железы не меняется при применении трансдермальных эстрогенов по сравнению с пероральными. Риск рака молочной железы возвращается к исходному уровню через 5 лет после прекращения ЗГТ. Перед назначением ЗГТ необходимо предупредить пациентку о возможном риске рака молочной железы.

Заместительная гормональная терапия неэффективна как в отношении первичной, так и вторичной профилактики ССЗ и сопровождается значительным повышением риска инсультов (на 40%).

Заместительная гормональная терапия ассоциируется с повышением риска ВТЭ в 3–4 раза. Риск ВТЭ и инсульта значительно возрастает в первые 2 года ЗГТ. Следует отдавать предпочтение трансдермальным препаратам, поскольку они не увеличивают риск ВТЭ у здоровых женщин. Что же касается влияния трансдермальных форм препаратов на риск ВТЭ у женщин с генетическими тромбофилиями и факторами риска ССЗ, то этот вопрос остается открытым.

Влияние ЗГТ на систему гемостаза аналогично таковому ОК. Однако, учитывая возраст пользовательниц ЗГТ и наличие коморбидных состояний, риск тромбозов у них, как правило, выше, чем у молодых пользовательниц ОК.

Заместительная гормональная терапия замедляет прогрессирование остеопороза и увеличивает плотность костной ткани. В исследовании WHI в течение 5 лет было показано снижение частоты переломов шейки бедра на  $\frac{1}{3}$  по сравнению с плацебо-группой; в то же время в исследовании HERS в течение 8 лет уменьшения частоты переломов, по сравнению с контрольной группой, выявлено не было. Благоприятный эффект эстрогенов, связанный с замедлением прогрессирования остеопороза, не наблюдается че-

рез 5 лет после прекращения приема препаратов ЗГТ. А по данным J. Yates и соавт. (2004), у женщин в течение первых 5 лет после прекращения приема препаратов ЗГТ наблюдается более высокий риск перелома шейки бедра по сравнению с женщинами, не использовавшими ЗГТ (RR = 1,65). Согласно рекомендациям CPMP (European Agency for the Evaluation of Medical Products), препараты ЗГТ не являются препаратами первого ряда для лечения остеопороза. Предстоит ответить на вопрос: является ли применение SERM (селективных модуляторов рецепторов эстрогена), препаратов кальция, витамина D для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе более эффективным и безопасным, чем ЗГТ?

Рядом исследований показано, что дозы препаратов ЗГТ могут быть снижены при сохранении эффективности лечения остеопороза. K. Prestwood и соавт. (2003) свидетельствуют об эффективности  $17\beta$ -эстрадиола в дозе 0,25 мг/сут в течение 3 лет для профилактики остеопороза, по сравнению с группой плацебо, при отсутствии влияния на состояние молочной железы и эндометрия. Риск переломов у женщин повышается при концентрации эстрадиола в крови менее 5 пг/мл. Так, трансдермальный препарат меностар, содержащий эстрадиол, поддерживает концентрацию эстрадиола в крови 10 пг/мл, а его ежедневная доза составляет 14 мкг/кг. Такие низкие дозы эстрогенов позволяют принимать препарат без добавления прогестагена у женщин с интактной маткой [Santoro et al., 2003].

Заместительная гормональная терапия уменьшает проявления атрофических изменений в мочеполовой системе. При наличии урогенитальных симптомов препаратом выбора являются местные внутриматочные и вагинальные формы ЗГТ, для которых не было выявлено системных эффектов.

Значительного влияния на когнитивные функции и снижение риска деменции при применении ЗГТ не было выявлено. Поэтому применение ЗГТ с целью профилактики когнитивных нарушений неоправданно. Согласно рекомендациям NAMS (North American Menopause Society), применение ЗГТ у женщин старше 65 лет с целью профилактики деменции неэффективно и неоправданно в связи с повышением риска ССЗ [Utian, 2004].

Во избежание неблагоприятных эффектов ЗГТ, перед ее назначением необходимо оценить все возможные факторы риска.

Проблема генетического исследования перед назначением ЗГТ требует уточнения, однако в связи со

Возможности профилактики осложнений ЗГТ

Стандарты скрининга перед назначением ЗГТ	Дополнительные скрининговые тесты, позволяющие оптимизировать критерии отбора пациенток для ЗГТ и пути индивидуальной профилактики тромботических осложнений ЗГТ
1. Маммография 2. УЗИ органов малого таза 3. PAF-тест 4. Пайпель-биопсия 5. Общеклиническое и биохимическое исследование 6. ЭКГ 7. Денситометрия 8. Гемостазиограмма	1. Анализ семейного и личного тромботического анамнеза 2. Анализ акушерского анамнеза 3. Скрининговые тесты на выявление тромбофилии: ТАТ, F1+2, D-димер, АФА, протейн С, агрегация тромбоцитов 4. Определение APC-R, уровня FVIII 5. Тесты на генетические формы тромбофилии: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ FV Leiden</li> <li>◆ протромбин G20210A</li> <li>◆ MTHFR C677T</li> <li>◆ PAI-1 4G/5G</li> <li>◆ полиморфизмы тромбоцитарных рецепторов GPIa 807C/T, GPIIb 1565T/C, GPIb 434C/T</li> <li>◆ полиморфизмы генов t-PA I/D, АПФ I/D</li> </ul> 6. Исследование полиморфизмов α-рецепторов эстрогенов: IVS1-401C/T, IVS1-397C/T, IVS1-354G/A, PvuII T/C, XbaI A/G 7. Скрининг маркеров воспаления (С-реактивный белок)

слишком серьезными последствиями тромботических осложнений скрининг на предмет приобретенной и генетической тромбофилии является оправданным.

Необходимо оценивать наличие соматических заболеваний (артериальная гипертензия, ожирение), как семейный, так и личный тромботический анамнез, а также, что немаловажно, акушерский анамнез, поскольку известно, что до 70% осложнений беременности связаны с генетически обусловленными или приобретенными (АФС) нарушениями в системе гемостаза [Бицадзе В.О., 2003].

Перед назначением ЗГТ необходимо проведение скрининговых тестов на выявление скрытой тромбофилии (ТАТ, F1+2, D-димер, АФА). При применении ЗГТ скрининговые тесты нужно проводить 1 раз в 3 мес. (ТАТ, D-димер, функция тромбоцитов). В случае положительных результатов продолжение ЗГТ не показано.

Скрининг маркеров воспаления до назначения гормональной терапии поможет определить базальный уровень процессов системного воспаления и выявить женщин с повышенным риском тромботических осложнений даже в отсутствие у них других факторов риска. Контрольная оценка маркеров воспаления позволит решить вопрос о пролонгировании гормональной терапии, что особенно важно в первые месяцы ее проведения, когда риск венозных и артериальных тромбозов значительно возрастает (табл. 21.16).

## 21.6. Заместительная гормональная терапия сегодня. Надежды, разочарования и перспективы

В самом крупном исследовании по ЗГТ — WHI — применялась схема КЭЭ 0,625 мг и МПА 2,5 мг у женщин среднего возраста 62,7 лет (т.е. в среднем через 12 лет после наступления менопаузы). Итоги WHI оказались не в пользу ЗГТ, однако вокруг результатов исследования разразились горячие споры. Было ли обосновано назначение ЗГТ женщинам в постменопаузе, не имеющим климактерических симптомов? Означают ли результаты WHI, что недостатки ЗГТ в принципе перевешивают ее преимущества или подобное утверждение применимо лишь для определенной группы пациенток и определенных режимов ЗГТ?

Каковы же дальнейшие перспективы применения ЗГТ?

На сегодняшний день надежды возлагаются на следующие направления:

- ◆ применение других форм препаратов (в частности, трансдермальных), которые не оказывают системного эффекта на процессы воспаления и коагуляции;
- ◆ применение препаратов в более низких дозах, которые способны оказать терапевтический эффект при минимальных побочных действиях;
- ◆ изменение состава препаратов с применением эстрогенов и гестогенов, близких к натуральным;

- ♦ применение препаратов ЗГТ у более молодых женщин в перименопаузе с интактным эндотелием при отсутствии сопутствующих заболеваний.

После оглашения результатов крупных рандомизированных исследований появились рекомендации по применению ЗГТ в минимальных эффективных дозах. Стандартной дозой КЭЭ считается 0,625 мг, что соответствует 1–2 г микронизированного 17 $\beta$ -эстрадиола и 50 мкг трансдермальной формы эстрадиола. Низкие и высокие дозы ЗГТ отражены в табл. 21.17.

Минимально эффективными дозами для коррекции менопаузальных симптомов являются КЭЭ 0,3 мг, эстрадиол 0,5 мг, а для профилактики остеопороза еще меньшие дозы — эстрадиол 0,25 мг перорально или 0,014 мг в виде пластыря [Ettinger et al., 2004].

По данным систематического обзора К. Pееуаnаnjarassri и соавт. (2005), эффективность низкодозированных препаратов для снятия вазомоторных и урогенитальных симптомов сопоставима с таковой у препаратов в стандартной дозе. Эффект ЗГТ при этом наблюдается в среднем через 3 нед. после начала применения. Что касается влияния на сердечно-сосудистую систему, в настоящий момент оценку можно проводить лишь на основании анализа маркеров активации системы гемостаза и воспаления, так как исследования, посвященные влиянию низкодозированных ЗГТ по сравнению с препаратами ЗГТ в стандартных дозах на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (инфарктов, инсультов, сердечно-сосудистой смертей), в клинической практике отсутствуют.

Низкодозированные препараты способствуют повышению уровня ЛПВП и снижению содержания ЛПНП, что свидетельствует в пользу антиатерогенного эффекта. Применение препаратов ЗГТ в стандартных дозах приводит к увеличению концентрации триглицеридов и к уменьшению размеров триглицеридных частиц, что способствует активации оксидативного стресса и приводит к формированию нестабильной атеросклеротической бляшки. Низко-

дозированные ЗГТ, по данным разных исследований, либо уменьшают содержание триглицеридов, либо не влияют на их концентрацию, кроме того, низкодозированные ЗГТ не приводят к уменьшению размеров триглицеридных частиц [Pееуаnаnjarassri et al., 2005].

Относительно влияния низкодозированных форм на уровень ЛПНП, аполипопротеинов а и b получены противоречивые данные. По данным S. Stork и соавт. (2002), низкодозированные препараты ЗГТ не оказывают влияния на уровень СРБ и приводят к снижению маркеров воспаления (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина). Влияние микродозированных препаратов на систему гемостаза аналогично влиянию препаратов ЗГТ в стандартных дозах. Таким образом, низкодозированные препараты ЗГТ обладают благоприятным влиянием на липидный профиль, антиоксидантным, противовоспалительным эффектом. Однако окончательный вывод относительно их преимуществ перед стандартными дозами ЗГТ можно сделать только на основании дальнейших исследований, в которых будет оцениваться их влияние на сердечно-сосудистую систему в клинике, а конечной точкой исследований будет влияние на заболеваемость и смертность от ССЗ.

Важно отметить, что риск ВТЭ уменьшается пропорционально снижению дозы эстрогенов в составе ЗГТ (при применении КЭЭ в дозе 0,3 мг относительный риск составляет 2,1; КЭЭ 0,625 мг — 3,3; КЭЭ 1,25 мг — 6,9) [Jick et al., 1996].

Что касается профилактики остеопороза, применение низкодозированных препаратов оказывает меньший эффект на плотность костной ткани по сравнению со стандартными дозами препаратов, что можно объяснить дозозависимым эффектом эстрогенов на минеральную плотность костной ткани. В течение 1–4 лет терапии низкодозированными препаратами плотность костной ткани позвоночника по данным скинтиграфии увеличивается на 2–6,2%, шейки бедренной кости — на 0,5–2,9%, что меньше, чем при применении стандартных доз ЗГТ или алендроната, однако сопоставимо с эффектом ралоксифена. Эф-

Таблица 21.17

## Дозировки препаратов ЗГТ

Препарат	Низкая	Стандартная	Высокая
КЭЭ, мг	0,3	0,625	1,25
Эстерифицированные эстрогены, мг	0,3	—	—
Микронизированный 17 $\beta$ -эстрадиол, мг	0,5–1	1–2	4
Эстрадиола валерат, мг	0,5–1	1–2	—
Трансдермальный 17 $\beta$ -эстрадиол, мкг	25	50	100

фективность ралоксифена была доказана в профилактике переломов позвоночника. Так, применение ралоксифена в течение 4 лет приводит к увеличению плотности костной ткани позвоночника на 2,6%, что позволяет сократить риск переломов на 39% [Ettinger et al., 1999]. При применении алендроната в течение 4 лет плотность костной ткани позвоночника возрастает на 8,3%, шейки бедренной кости — на 3,8%, что приводит к снижению риска переломов позвоночника на 44%, а переломов других локализаций — на 36% [Cummings et al., 1998]. Однако для установления эффективности низкодозированных препаратов ЗГТ в профилактике переломов требуются дальнейшие исследования.

На сегодняшний день не существует исследований, которые оценивали бы влияние низкодозированных режимов ЗГТ на риск развития рака эндометрия и рака молочной железы, а также исследований по оценке изменений маммографической картины при применении ЗГТ. При оценке таких показателей, как нагрубание молочных желез и маточные кровотечения, риск этих осложнений меньше при применении низкодозированных препаратов, что отражает дозозависимый эффект эстрогенов. Риск гиперплазии ниже при применении низкодозированных препаратов, как в случае применения чистых эстрогенов, так и при постоянном режиме терапии и циклическом режиме. Так, риск гиперплазии эндометрия в течение 3 лет терапии изолированными эстрогенами в стандартных дозах составляет 8–45,4%, в низких дозах — 0,37–7%; для рака эндометрия эти показатели составляют соответственно 0,4 и 0%. При применении ЗГТ в циклическом и в постоянном режиме в стандартных дозах риск гиперплазии эндометрия составляет соответственно 0,5–5% и 0,4–0,8%; при применении низких доз ЗГТ — 0–0,8% и 0% [Peeuwanjarassri et al., 2005].

На сегодня встает вопрос о проведении рандомизированных исследований с целью определения влияния ЗГТ на сердечно-сосудистую систему, прогрессирование остеопороза, оценки соотношений эффективности и безопасности ЗГТ. Кроме того, возникают трудности со сравнением разных доз препаратов ЗГТ. На сегодня рекомендуется индивидуальный подход к назначению ЗГТ. Существует мнение о назначении ЗГТ первоначально в средних дозах с последующим уменьшением дозы и контролем эффективности терапии каждые 3 мес.

Ряд клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о кардиопротективном влиянии ЗГТ при их назначении в период перименопаузы.

Относительный риск ССЗ в течение первых 10 лет после менопаузы — 0,76, у женщин более старшего возраста (в период 10–20 лет после менопаузы — 1,2, а через 20 лет после менопаузы — 1,22). При анализе 23 исследований по вопросам ЗГТ, включающих суммарно 39 049 пациенток, было показано снижение общей смертности у женщин в возрасте до 60 лет (OR = 0,61; CI = 0,39–0,98), в то время как в более старшей группе смертность увеличивалась в течение первого года применения ЗГТ (OR = 1,47; CI = 1,22–1,99), а через 2 года применения ЗГТ риск смерти снижался (OR = 0,79; CI = 0,67–0,93), в целом у женщин старше 60 лет ЗГТ не увеличивает выживаемость (OR = 1,03) [Salpeter S., 2005].

У женщин в возрасте от 50 до 59 лет при приеме КЭЭ 0,625 мг на 44% снижается риск ИМ, а риск инсульта не увеличивается [Anderson et al., 2004], что свидетельствует о том, что раннее назначение ЗГТ может положительно влиять на сердечно-сосудистую систему.

В опытах на животных: после овариэктомии толщина интимы была на 70% меньше при применении КЭЭ, а через 2 года после овариэктомии протективный эффект КЭЭ не наблюдался (через 6 лет в пересчете на человеческий возраст) [Clarkson et al., 2001].

Все эти данные свидетельствуют о том, что влияние ЗГТ на сердечно-сосудистую систему и выживаемость зависит от времени начала применения ЗГТ.

Как уже обсуждалось выше, доза КЭЭ 0,625 мг оказывает существенное неблагоприятное воздействие на систему гемостаза. В то же время, по данным исследования Nurses Health Study, применение КЭЭ в дозе 0,3 мг не сопровождается повышением риска инсульта, в отличие от дозы 0,625 мг [Alkjaersig et al., 1988]. Однако применение КЭЭ в дозе 0,3 мг приводит к неадекватному контролю симптомов менопаузы у 40% пациенток. Поэтому для нового исследования была выбрана доза 0,45 мг. Прометриум — прогестаген, идентичный натуральному, который позволит снизить неблагоприятные эффекты МПА.

Данное исследование позволит определить, существует ли «терапевтическое окно», т.е. период ранней менопаузы, когда у женщин без сопутствующих заболеваний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, благоприятные эффекты ЗГТ могут перевешивать ее риск.

В любом случае последние научные данные относительно неблагоприятного влияния ЗГТ на систему гемостаза, процессы воспаления и данные о повышении риска рака молочной железы привели к значи-

тельному сужению показаний, а во многих случаях и к отказу от применения ЗГТ.

### 21.7. Заключение

Влияние гормональных препаратов на риск ССЗ в значительной степени зависит от функционального состояния эндотелия и наличия базального уровня системного воспаления. Таким образом, гормоны сами обладают провоспалительными свойствами и могут активировать изначально имеющееся системное воспаление.

При назначении как ОК, так и ЗГТ необходимо индивидуально определить все возможные факторы риска венозных и артериальных тромбозов, включая коморбидные заболевания и субклинический уровень воспалительных процессов.

В связи с этим при назначении ЗГТ следует учитывать возраст пациентки и соответственно оценивать степень повреждения коронарных артерий. Скорее всего, в условиях неповрежденного эндотелия ЗГТ у здоровых женщин в постменопаузе значительно улучшает эндотелиальную функцию, вазодилататорный ответ, липидный профиль, а кроме того, в значительной степени тормозит экспрессию медиаторов воспаления и, возможно, снижает уровень гомоцистеина. Таким образом, на успех ЗГТ можно рассчитывать только у более молодых пациенток с сохранной функцией эндотелия, не имеющих других факторов риска. У пожилых же пациенток с преморбидными состояниями перевешивают отрицательные эффекты ЗГТ.

Несмотря на многочисленность исследований, посвященных изучению влияния ЗГТ на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни, многие вопросы все еще далеки от разрешения и требуют дополнительных исследований. Необходимо более тщательно изучить влияние трансдермальных форм препаратов ЗГТ на риск осложнений гормональной терапии, а также возможность применения других форм препаратов (интраназальных, внутриматочных, вагинальных). Широкие перспективы открывает исследование генетических показателей с целью выявления женщин с большей предрасположенностью к осложнениям гормональной терапии.

Скрининг маркеров воспалительного ответа должен занять свое место в клинической практике при назначении пероральных контрацептивов и препаратов ЗГТ как до начала терапии с целью выявления женщин с высоким риском, так и в процессе приема препаратов с целью контроля безопасности их применения.

Важнейшей причиной тромбоэмболических осложнений при заместительной гормональной терапии является АФС и генетические формы тромбофилии. Скрининг на предмет наличия АФА и генетических дефектов гемостаза, особенно у пациенток из группы высокого риска развития тромбоэмболических осложнений (отягощенный наследственный анамнез по тромбозам, акушерские осложнения в анамнезе), позволит сделать гормональную терапию более безопасной. У пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС применение как ОК, так и препаратов ЗГТ категорически противопоказано.

### Литература

Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 268 с.

Adams M.R., Register T.C., Golden D.L. et al. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 1997. — V. 17 (1). — P. 217–221.

Alexandersen P., Haarbo J., Sandholdt I. et al. Norethindrone acetate enhances the antiatherogenic effect of 17beta-estradiol: a secondary prevention study of aortic atherosclerosis in ovariectomized cholesterol-fed rabbits // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 1998. — V. 18 (6). — P. 902–907.

Alkjaersig N., Fletcher A.P., de Ziegler D. et al. Blood coagulation in postmenopausal women given estrogen treatment: comparison of transdermal and oral administration // *J. Lab. Clin. Med.* — 1988. — V. 111 (2). — P. 224–228.

Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA.* — 2004. — V. 291 (14). — P. 1701–1712.

Bauersachs R., Lindhoff-Last E., Ehrly A.M., Kuhl H. Significance of hereditary thrombophilia for risk of thrombosis with oral contraceptives // *Zentralbl. Gynakol.* — 1996. — V. 118 (5). — P. 262–270.

Beaumont V., Malinow M.R., Sexton G. et al. Hyperhomocyst (e)inemia, anti-estrogen antibodies and other risk factors for thrombosis in women on oral contraceptives // *Atherosclerosis.* — 1992. — V. 94 (2–3). — P. 147–152.



- Beral V., Banks E., Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy // *Lancet*. — 2002. — V. 360 (9337). — P. 942–944.
- Blake G.J., Ridker P.M. Novel Clinical Markers of Vascular Wall Inflammation // *Circ. Res.* — 2001. — V. 89. — P. 763–771.
- Bloemenkamp K.W., Helmerhorst F.M., Rosendaal F.R., Vandenbroucke J.P. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels // *Thromb. Haemost.* — 1999. — V. 82 (3). — P. 1024–1027.
- Braunstein J.B., Kershner D.W., Gerstenblith G. et al. Interaction of Hemostatic Genetics With Hormone Therapy: New Insights To Explain Arterial Thrombosis in Postmenopausal Women // *Chest*. — 2002. — V. 121. — P. 906–920.
- Brenner B.R., Kosch A., Manco-Johnson M., Lapostata M. Diagnostic Studies for Thrombophilia in Women on Hormonal Therapy and During Pregnancy, and in Children // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2002. — V. 126. — P. 1296–1303.
- Brull D.J., Serrano N., Zito F. et al. Human CRP Gene Polymorphism Influences CRP Levels Implications for the Prediction and Pathogenesis of Coronary Heart Disease // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2003. — V. 23. — P. 2063–2069.
- Buyon J.P., Petri M.A., Kim M.Y. et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — V. 142 (12, Pt. 1). — P. 953–962.
- Cano A., van Baal W.M. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy // *Maturitas*. — 2001. — V. 40. — P. 17–38.
- Carlsten H., Nilsson N., Jonsson R. et al. Estrogen accelerates immune complex glomerulonephritis but ameliorates T-cell-mediated vasculitis and sialadenitis in autoimmune MRL lpr/lpr mice // *Cell. Immunol.* — 1992. — V. 144 (1). — P. 190–202.
- Clarkson T.B., Anthony M.S., Morgan T.M. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — V. 86 (1). — P. 41–47.
- Collins P., Rosano G.M.C., Darrel P.M. et al. 17 $\beta$ -Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary artery constriction in women but not in men with coronary heart disease // *Circulation*. — 1995. — V. 92. — P. 24–34.
- Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial // *JAMA*. — 1998. — V. 280 (24). — P. 2077–2082.
- Cushman M. Effects of Hormone Replacement Therapy and Estrogen Receptor Modulators on Markers of Inflammation and Coagulation // *Amer. J. Cardiol.* — 2002. — V. 90 (Suppl.). — P. 7F–10F.
- Cushman M. The role of inflammation in Cardiovascular disease and effects of hormone replacement // *Матер. V Междунар. симпозиума по проблемам здоровья женщин и менопаузе*. — Италия, 2004.
- Cushman M., Kuller L.H., Prentice R. et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis // *JAMA*. — 2004. — V. 292 (13). — P. 1573–1580.
- Cushman M., Legault C., Barrett-Connor E. et al. Effect of Postmenopausal Hormones on Inflammation-Sensitive Proteins. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study (PEPI) // *Circulation*. — 1999. — V. 100. — P. 717–722.
- Daly E., Vessey M.P., Hawkins M.M. et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy // *Lancet*. — 1996. — V. 348 (9033). — P. 977–980.
- Danesh J., Phil D., Wheeler J.G. et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease // *New Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350 (14). — P. 1387–1397.
- Dunn N.R., Arscott A., Thorogood M. et al. Case and control recruitment, and validation of cases for the MICA case-control study in England, Scotland and Wales // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* — 1999. — V. 8 (4). — P. 285–290.
- Elhage R., Bayard E., Richard V. et al. Prevention of fatty streak formation of 17 (3-estradiol is not mediated by the production of nitric oxide in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation*. — 1997. — V. 96. — P. 3048–3052.
- Ernst E., Resch K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — V. 118 (12). — P. 956–963.
- Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H. et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators // *JAMA*. — 1999. — V. 282 (7). — P. 637–645.
- Ettinger B., Ensrud K.E., Wallace R. et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial // *Obstet. Gynecol.* — 2004. — V. 104 (3). — P. 443–451.



- Ferrero V., Ribichini E., Matullo G. et al.* Estrogen Receptor- $\alpha$  Polymorphisms and Angiographic Outcome After Coronary Artery Stenting // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2003. — V. 23. — P. 2223–2228.
- Gaub M.P., Bellard M., Scheuer I. et al.* Activation of ovalbumin gene by the estrogen receptor involves the fos-jun complex // *Cell.* — 1990. — V. 63. — P. 1267–1276.
- Gerstman B.B., Piper J.M., Tomita D.K. et al.* Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease // *Amer. J. Epidemiol.* — 1991. — V. 133 (1). — P. 32–37.
- Girolami A., Simioni P., Tormene D.* APC resistance, oral contraceptive therapy and deep vein thrombosis: settled and unsettled problems // *Haematologica.* — 2000. — V. 85 (3). — P. 225–226.
- Gonzalez-Ordóñez A.J.* Genetic markers of inflammation and sensitivity to activated protein C // *Матер. конгр. по гемостазиол. в Любляне.* — 2004.
- Goudev A., Georgiev D.B., Koycheva N. et al.* Effects of low dose hormone replacement therapy on markers of inflammation in postmenopausal women // *Maturitas.* — 2002. — V. 43. — P. 49–53.
- Grimaldi C.M.* Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2006. — V. 18 (5). — P. 456–461.
- Grodstein E., Stampfer M.J., Goldhaber S.Z. et al.* Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women // *Lancet.* — 1996. — V. 348 (9033). — P. 983–987.
- Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J.* Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — V. 135 (1). — P. 1–8.
- Guetta V., Quyyumi A.A., Prasad A. et al.* The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women // *Circulation.* — 1997. — V. 96. — P. 2795–2280.
- Hanke H., Kamenz J., Hanke S. et al.* Effect of 17- $\beta$ -estradiol on pre-existing atherosclerotic lesions: role of the endothelium // *Atherosclerosis.* — 1999. — V. 147 (1). — P. 123–132.
- Harman S.M., Brinton E.A., Cedars M. et al.* KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study // *Climacteric.* — 2005. — V. 8 (1). — P. 3–12.
- Harnish D.C., Scicchitano M.S., Adelman S.J. et al.* The role of CBP in estrogen receptor cross-talk with nuclear factor- $\kappa$ B in HepG2 cells // *Endocrinology.* — 2000. — V. 141. — P. 3403–3411.
- Heckbert S.N.L., Lemaitre R.N., Reiner A. et al.* Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis // *JAMA.* — 2004. — V. 292 (13). — P. 1581–1587.
- Herkert O., Kuhl H., Sandow J. et al.* Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR1) expression: role of the glucocorticoid receptor // *Circulation.* — 2001. — V. 104 (23). — P. 2826–2831.
- Herrington D.M., Howard T.D., Brosnihan K.B. et al.* Common Estrogen Receptor Polymorphism Augments Effects of Hormone Replacement Therapy on E-Selectin but Not C-Reactive Protein // *Circulation.* — 2002. — V. 1054. — P. 1879–1882.
- Herrington D.M., Klein K.P.* Effects of Estrogen on Thrombosis and Inflammation // *Rev. Cardiovasc. Med.* — 2002. — V. 3 (1). — P. 49–56.
- Hirschfiel G.M., Pepys M.B.* C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule // *Q. J. Med.* — 2003. — V. 96. — P. 793–807.
- Hodis H.N., Mack W.J., Lobo R.A. et al.* Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — V. 135 (11). — P. 939–953.
- Hofseth L.J., Raafat A.M., Osuch J.R. et al.* Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — V. 84 (12). — P. 4559–4565.
- Hoibraaten E., Qvigstad E., Arnesen H. et al.* Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET) // *J. Thromb. Haemost.* — 2000. — V. 84 (6). — P. 961–967.
- Hulley S., Grady D., Bush T. et al.* For the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research Group (HERS) // *JAMA.* — 1998. — V. 280 (7). — P. 605–613.
- Hwang S.J., Ballantyne C.M., Sharrett A.R. et al.* Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study // *Circulation.* — 1997. — V. 96 (12). — P. 4219–4225.
- Jiang C., Sarrel P.M., Linsay D.C. et al.* Endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery by

17 (J-oesrtadiol in vitro // Brit. J. Pharmacol. — 1991. — V. 104. — P. 1033–1037.

*Jick H., Derby L.E., Myers M.W. et al.* Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens // Lancet. — 1996. — V. 348 (9033). — P. 981–983.

*Jick H., Kaye J.A., Vasilakis-Scaramozza C., Jick S.S.* Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis // BMJ. — 2000. — V. 321 (7270). — P. 1190–1195.

*Kamphuisen P.W., Eikenboom J.C.J., Vos H.L. et al.* Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions // J. Thromb. Haemost. — 1999. — V. 81. — P. 680–683.

*Kanda N., Tsuchida T., Tamaki K.* Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. — 1999. — V. 42 (2). — P. 328–337.

*Kannel W.B., Wolf P.A., Verter J., McNamara P.M.* Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. 1970 // JAMA. — 1996. — V. 276 (15). — P. 1269–1278.

*Kemmeren J.M., Algra A., Grobbee D.E.* Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis // BMJ. — 2001. — V. 323 (7305). — P. 131–134.

*Kemmeren J.M., Tanis B.C., van den Bosch M.A. et al.* Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke // Stroke. — 2002. — V. 33 (5). — P. 1202–1208.

*Kennon S., Price C.P., Mills P.G. et al.* The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2001. — V. 37. — P. 1266–1270.

*Khan M.A., Heagerty A.M., Kitchener H. et al.* Oestrogen and women's heart disease: ESPRIT-UK // QJM. — 2000. — V. 93 (10). — P. 699–700.

*Koh K.K.* Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and Inflammation // Cardiovasc. Res. — 2002. — V. 55. — P. 714–726.

*Koh K.K., Home M.K. III, Cannon R.O.* Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis, and thrombosis risk in postmenopausal women // J. Thromb. Haemost. — 1999. — V. 82 (2). — P. 626–633.

*Koh K.K., Mincemoyer R., Bui M.N. et al.* Effects of Hormone-Replacement Therapy on Fibrinolysis in Post-

menopausal Women // N. Engl. J. Med. — 1997. — V. 336 (10). — P. 683–691.

*Koster T., Small R.A., Rosendaal F.R., Helmerhorst F.M.* Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties // J. Intern. Med. — 1995. — V. 238 (1). — P. 31–37.

*Kuiper G.G., Enmark E., Peltto-Huikko M. et al.* Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1996. — V. 93 (12). — P. 5925–5930.

*Kuller L., Tracy R., Shaten J., Meilahn E.* Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study // Amer. J. Epidemiol. — 1996. — V. 144. — P. 537–547.

*Kunnas T.A., Laippala P., Penttila A. et al.* Association of polymorphism of human a-oestrogen receptor gene with coronary artery disease in men: a necropsy study // BMJ. — 2000. — V. 321. — P. 273–274.

*Lawlor D.A., Smith G.D., Rumley A. et al.* Associations of fibrinogen and C-reactive protein with prevalent and incident coronary heart disease are attenuated by adjustment for confounding factors. British Women's Heart and Health Study // J. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 93 (5). — P. 955–963.

*Lehtimäki T., Laaksonen R., Mattila K.M. et al.* Oestrogen receptor gene variation is a determinant of coronary reactivity in healthy young men // Europ. J. Clin. Invest. — 2002. — V. 32 (6). — P. 400–404.

*Li G., Chen Y.F., Greene G.L. et al.* Estrogen inhibits vascular smooth muscle cell-dependent adventitial fibroblast migration in vitro // Circulation. — 1999. — V. 100. — P. 1639–1645.

*Lobo R.A., Bush T., Carr B.R., Pickar J.H.* Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism // Fertil. and Steril. — 2001. — V. 76 (1). — P. 13–24.

*Lobo R.A., Pickar J.H., Wild R.A. et al.* Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. The Menopause Study Group // Obstet. Gynecol. — 1994. — V. 84 (6). — P. 987–995.

*Lowe G., Woodward M., Vessey M. et al.* Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45–64 years. Relationships to hormone replacement therapy // J. Thromb. Haemost. — 2000. — V. 83 (4). — P. 530–535.

*Lowe G.D.O.* Circulating inflammatory markers of cardiovascular and non-cardiovascular disease // J. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 3. — P. 1618–1627.

- Lu H., Higashikata T., Inazu A. et al. Association of Estrogen Receptor- $\alpha$  Gene Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2002. — V. 22. — P. 821–827.
- Luyer P., Khosla S., Owen W.G., Miller M. Prospective Randomized Study of Effects of Unopposed Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation and Inflammation in Postmenopausal Women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — V. 86. — P. 3629–3634.
- Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D. et al. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2000. — V. 20. — P. 198–203.
- Martinelli I., de Stefano V., Taioli E. et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium // *J. Thromb. Haemost.* — 2002. — V. 87 (5). — P. 791–795.
- Maternal Mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. World Health Organization. — Geneva, 2004. — 11 p.
- McManus J., McEneny J., Thompson W., Young I.S. The effect of hormone replacement therapy on the oxidation of low density lipoprotein in postmenopausal women // *Atherosclerosis.* — 1997. — V. 135. — P. 73–81.
- Meade T.W., Ruddock V., Stirling Y. et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study // *Lancet.* — 1993. — V. 342 (8879). — P. 1076–1079.
- Mello G., Parretti E., Marozio L. et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study // *Hypertension.* — 2005. — V. 46 (6). — P. 1270–1274.
- Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences // *Science.* — 2005. — V. 308 (5728). — P. 1583–1587.
- Mendelsohn M.E., Karas R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system // *New Engl. J. Med.* — 1999. — V. 340 (23). — P. 1801–1811.
- Mikkola T.S., Clarkson T.B. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — V. 53 (3). — P. 605–619.
- Modena M.G., Muia N. Jr., Aveta P. et al. Effects of transdermal 17 $\beta$ -estradiol on left ventricular anatomy and performance in hypertensive women // *Hypertension.* — 1999. — V. 34 (5). — P. 1041–1046.
- Naschimento C.A.D., Kausser K., Rubanyi G. Effect of 17 (i-estradiol in hypercholesterolemic rabbits with severe endothelial dysfunction // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 1999. — V. 276. — P. H1788–H1794.
- Nelson H.D. Assessing Benefits and Harms of Hormone Replacement Therapy: Clinical Applications // *JAMA.* — 2002. — V. 288 (7). — P. 882–884.
- Nelson S.M., Greer I.A. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Amer.* — 2006. — V. 33 (3). — P. 413–427.
- Niemann-Jonsson A., Dimayuga P., Jovinge S. et al. Accumulation of LDL in rat arteries is associated with activation of tumor necrosis factor- $\alpha$  expression // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2000. — V. 20 (10). — P. 2205–2211.
- Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E. et al. Acquired activated protein C resistance associated with IgG antibodies against beta2-glycoprotein I and prothrombin as a strong risk factor for venous thromboembolism // *Clin. Chem.* — 2005. — V. 51 (3). — P. 545–552.
- Oger E., Scarabin P.Y. Hormone replacement therapy in menopause and the risk of cerebrovascular accident // *Ann. Endocrinol.* — 1999. — V. 60 (3). — P. 232–241.
- Pankow J.S., Folsom A.R. et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study // *Atherosclerosis.* — 2001. — V. 154. — P. 681–689.
- Pare G., Krust A., Karas R.H. et al. Estrogen receptor- $\alpha$  mediates the protective effects of estrogen against vascular injury // *Circ. Res.* — 2002. — V. 90 (10). — P. 1087–1092.
- Peeyananjarassri K., Baber R. Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium, and the cardiovascular system: a review of randomized clinical trials // *Climacteric.* — 2005. — V. 8 (1). — P. 13–23.
- Perez Gutthann S., Garcia Rodriguez L.A., Castellsague J., Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study // *BMJ.* — 1997. — V. 314 (7083). — P. 796–800.
- Poka R., Vad S., Lakos G. et al. Increased titer of anti-beta2-glycoprotein-I IgG antibody among factor V Leiden carriers during oral contraceptive use // *Contraception.* — 2004. — V. 69 (1). — P. 27–30.
- Pradhan A.D., Manson J.A., Rossouw J.E. et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy and incidence of coronary heart disease // *JAMA.* — 2002. — V. 288. — P. 980–987.
- Prestwood K.M., Kenny A.M., Kleppinger A., Kullendorff M. Ultralow-dose micronized 17 $\beta$ -estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2003. — V. 290 (8). — P. 1042–1048.

- Prestwood K.M., Unson C., Kulldorff M., Cushman M.* The effect of different doses of micronized 17beta-estradiol on C-reactive protein, interleukin-6, and lipids in older women // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* — 2004. — V. 59 (8). — P. 827–832.
- Psaty B.M., Smith N.L., Lemaitre R.N. et al.* Hormone Replacement Therapy, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Incident Nonfatal Myocardial Infarction in Postmenopausal Women // *JAMA.* — 2001. — V. 285 (7). — P. 906–913.
- Qureshi Z.P.* Safe motherhood in Africa: achievable goal or a dream? // *East Afr. Med. J.* — 2005. — V. 82 (1). — P. 1–2.
- Raghvendra K., Jackson E.K.* Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2001. — V. 280. — P. F365–F388.
- Ridker P.M., Buring J.E., Shih J. et al.* A prospective study of C-reactive protein and risk of future cardiovascular events among apparently healthy women // *Circulation.* — 1998. — V. 98. — P. 731–733.
- Ridker P.M., Hennekens C.H., Roitman-Johnson B. et al.* Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men // *Lancet.* — 1998. — V. 351 (9096). — P. 88–92.
- Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Manson J.E.* Hormone Replacement Therapy and Increased Plasma Concentration of C-Reactive Protein // *Circulation.* — 1999. — V. 100. — P. 713–716.
- Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al.* Inflammation, pravastatin, and the risk coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators // *Circulation.* — 1998. — V. 98. — P. 839–844.
- Rintelen C., Mannhalter C., Ireland H. et al.* Oral contraceptives enhance the risk of clinical manifestation of venous thrombosis at a young age in females homozygous for factor V Leiden // *Brit. J. Haematol.* — 1996. — V. 93 (2). — P. 487–490.
- Rodeck C.* Pregnancy reducing maternal death and disability. *British medical bulletin.* — Oxford University press, 2003. — V. 67. — 252 p.
- Rosendaal F.R.* Venous thrombosis: a multicausal disease // *Lancet.* — 1999. — V. 353. — P. 1167–1173.
- Rosendaal F.R., Vessey M., Rumley A. et al.* Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis // *Brit. J. Haematol.* — 2002. — V. 166 (4). — P. 851–854.
- Rosendaal F.R., Vlieg A.V.H., Tanis B.C., Helmelhorst F.M.* Estrogens, Progesterons and thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — V. 1. — P. 1371–1380.
- Rosselli M., Imthurn B., Keller P.J. et al.* Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17beta-estradiol and norethisterone acetate. A two-year follow-up study // *Hypertension.* — 1995. — V. 25 (4, pt. 2). — P. 848–853.
- Rubanyi G.M., Freay A.D., Kauser K. et al.* Vascular estrogen receptors and endothelium-derived nitric oxide production in the mouse aorta: gender difference and effect of estrogen receptor gene disruption // *J. Clin. Invest.* — 1997. — V. 99. — P. 2429–2437.
- Sack M.N., Rader D.J., Cannon R.O.* Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women // *Lancet.* — 1994. — V. 343. — P. 269–270.
- Sailer T., Vormittag R., Pabinger I. et al.* Inflammation in patients with lupus anticoagulant and implications for thrombosis // *Rheumatol.* — 2005. — V. 32 (3). — P. 462–468.
- Sakai A., Kume N., Nishi E. et al.* P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 are focally expressed in aortas of hypercholesterolemic rabbits before intimal accumulation of macrophages and T-lymphocytes // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 1997. — V. 17. — P. 310–316.
- Salobir B., Sabovic M.* Interleukin-6 and antiphospholipid antibodies in women with contraceptive-related thromboembolic disease // *Obstet. Gynecol.* — 2004. — V. 104 (3). — P. 564–570.
- Salpeter S.* Hormone therapy for younger postmenopausal women: how can we make sense out of the evidence? // *Climacteric.* — 2005. — V. 8 (4). — P. 307–310.
- Sanchez-Guerrero J., Liang M.H., Karlson E.W. et al.* Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — V. 122 (6). — P. 430–433.
- Sangala V.* Safe abortion: a woman's right // *Trop. Doct.* — 2005. — V. 35 (3). — P. 130–133.
- Santoro N., Goldstein S.R.* Textbook of Perimenopausal Gynecology. — London, 2003.
- Sarrel Ph.M.* The differential effects of oestrogens and progestins on vascular tone // *Hum. Reprod. Update.* — 1999. — V. 5 (3). — P. 205–209.
- Sattar N., Perera M., Small M., Lumsden M.A.* Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes // *Lancet.* — 1999. — V. 354 (9177). — P. 487–488.
- Scarabin P.Y., Oger E., Plu-Bureau G.* Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential asso-

ciation of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk // *Lancet*. — 2003. — V. 9382 (362). — P. 428–432.

*Schneider H.P.G., Naftolin F.* Climacteric Medicine — where do we go. — UK: Taylor&Fransis, 2005.

*Schuit S.C.E., Oei H.H.S., Witteman J.C.M. et al.* Estrogen Receptor- $\alpha$  Gene Polymorphisms and Risk of Myocardial Infarction // *JAMA*. — 2004. — V. 291. — P. 2969–2977.

*Seelig M.S., Altura B.M., Altura B.T.* Benefits and Risks of Sex Hormone Replacement in Postmenopausal Women // *J. Amer. Coll. Nutr.* — 2004. — V. 23 (5). — P. 482S–496S.

*Sibai B., Dekker G., Kupferminc M.* Pre-eclampsia // *Lancet*. — 2005. — V. 365 (9461). — P. 785–799.

*Simoncini T., DeCaterina R., Genazzani A.R.* Selective estrogen receptor modulators: different actions on vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in human endothelial cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — V. 84 (2). — P. 815–818.

*Skouby S.O. et al.* HT: The new paradigm // *Матер. V Междунар. симп. по проблемам здоровья женщин в менопаузе.* — Италия, 2004.

*Spyridopoulos I., Sullivan A.B., Kearney M. et al.* Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis. Estradiol as a survival factor // *Circulation*. — 1997. — V. 95. — P. 1505–1514.

*Stork S., van der Schouw Y.T., Grobbee D.E.* Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2004. — V. 15 (2). — P. 66–72.

*Stork S., von Schacky C., Angerer P.* The effect of 17 $\beta$ -estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial // *Atherosclerosis*. — 2002. — V. 165 (2). — P. 301–307.

*Stork S., von Schacky C., Angerer P.* The effect of 17 $\beta$ -estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial // *Atherosclerosis*. — 2002. — V. 165 (2). — P. 301–307.

*Subbiah M.T., Kessel B., Agrawal M. et al.* Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — V. 77 (4). — P. 1095–1097.

*Sukovich D.A., Kauser K., Shirley F.D. et al.* Expression of interleukin-6 in atherosclerotic lesions of male ApoE-knockout mice: inhibition by 17 $\beta$ -estradiol // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 1998. — V. 18 (9). — P. 1498–1505.

*Teede H.J., McGrath B.P., Smolich J.J. et al.* Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagula-

tion activity and fibrinolysis // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2000. — V. 20 (5). — P. 1404–1409.

The ESHRE Carpi Workshop Group. Hormones and cardiovascular diseases: oral contraceptives and hormonal replacement therapy: different effects on coronary heart disease, deep venous thrombosis and stroke // *Hum. Reprod.* — 1998. — V. 13 (8). — P. 2325–2333.

*Tracy R.P., Lemaitre R.N., Psaty B.M. et al.* Cardiovascular Disease in the Elderly // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 1997. — V. 17. — P. 1121–1127.

*Tsai A.W., Cushman M., Rosamond W.D. et al.* Coagulation factors, mftammataAon markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE) // *Amer. J. Med.* — 2002. — V. 113 (8). — P. 689–690.

*Utian W.H.* Finding Common Ground — NAMS and international Position Statement on Postmenopausal HT // *Матер. V Междунар. симп. по проблемам здоровья женщин в менопаузе.* — Италия, 2004.

*Vad S., Lakos G., Kiss E. et al.* Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use // *Blood. Coagul. Fibrinolysis*. — 2003. — V. 14 (1). — P. 57–60.

*van Aken B.E., Reitsma P.H., Rosendaal F.R.* Interleukin-8 and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis // *Brit. J. Haematol.* — 2002. — V. 116 (1). — P. 173–177.

*Verthelyi D., Ansar Ahmed S.* Characterization of estrogen-induced autoantibodies to cardiolipin in non-autoimmune mice // *J. Autoimmun.* — 1997. — V. 10 (2). — P. 115–125.

*Verthelyi D., Petri M., Ylamus M., Klinman D.M.* Dissociation of sex hormone levels and cytokine production in SLE patients // *Lupus*. — 2001. — V. 10 (5). — P. 352–358.

*Vormittag R., Vukovich T., Schonauer V. et al.* Basal high-sensitivity-C-reactive protein levels in patients with spontaneous venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 93 (3). — P. 488–493.

*Walsh B.W., Paul S., Wild R.A. et al.* The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — V. 85 (1). — P. 214–218.

*Weatherford D.A., Sackman J.E., Reddick T.T. et al.* Vascular endothelial growth factor and heparin in a biologic glue promotes human aortic endothelial cell proliferation with aortic smooth muscle cell inhibition // *Surgery*. — 1996. — V. 120. — P. 433–439.

*Wilcox J.G., Hwang J., Hodis H.N. et al.* Cardioprotective effects of individual conjugated equine estrogens

through their possible modulation of insulin resistance and oxidation of low-density lipoprotein // *Fertil. and Steril.* — 1997. — V. 67. — P. 57–62.

*Williams J.K., Adams M.R., Herrington. et al.* Short term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1992. — V. 20. — P. 452–457.

*Williams J.K., Honore E.K., Washburn S.A., Clarkson T.B.* Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus

monkeys // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1994. — V. 24 (7). — P. 1757–1761.

*Woods A., Brail D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E.* Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // *Europ. Heart J.* — 2000. — V. 21. — P. 1574–1583.

*Yates J., Barrett-Connor E., Barlas S. et al.* Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment // *Obstet. Gynecol.* — 2004. — V. 103 (3). — P. 440–446.

акusher-lib.ru

В настоящее время в связи со снижением частоты прямых акушерских причин материнской смертности все больший интерес ученых вызывают артериальные тромботические осложнения. Среди последних наиболее частым и драматичным по своим последствиям у женщин детородного возраста является ишемический инсульт. Патогенез столь тяжелого осложнения у молодых женщин до конца не изучен. Однако существует концепция ведущей роли тромбоза или эмболии сосудов головного мозга, которые могут развиваться как на фоне хорошо известных общепопуляционных факторов риска (артериальная гипертензия, метаболический синдром, курение, нарушения сердечного ритма, заболевания клапанов сердца), так и при типично акушерских патологиях (например, на фоне преэклампсии, массивных кровотечений, септических осложнений, ЭОВ). В последние годы все больший интерес проявляется к изучению роли тромбофилий в патогенезе ишемических инсультов, однако данные по этому вопросу еще более ограничены и противоречивы, чем для венозных тромбозов. Кроме того, открытым остается вопрос о тактике ведения беременности у пациенток с перенесенным ишемическим инсультом.

### 22.1. Факторы риска и новые данные о патогенезе ишемического инсульта

**Традиционные факторы риска.** Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что у лиц в воз-

расте до 35 лет риск инсульта выше у женщин, чем у мужчин, при этом для женщин характерны и более тяжелые последствия этого осложнения, включая риск фатального исхода и инвалидизации [Di Carlo, 2003; Treadwell S.D., 2008]. Инсульт во время беременности относится к достаточно редкому явлению и развивается, по разным данным, с частотой 4,2–210 на 100 тыс. родов, однако считается тяжелейшим осложнением, при котором летальность может достигать 8–26% [Witlin A.G., 2000; Clark P. et al., 2003]. Приблизительно 12–35% случаев инсультов у лиц в возрасте 15–45 лет связано с беременностью [Kittner S.J., 1996]. Беременность даже называют «спонтанным скрининговым тестом на риск раннего инсульта» [Carbillon L., 2008]. При беременности отмечается повышение риска инсульта в 3–13 раз [James A.H. et al., 2000], однако из-за ограничения исследований, посвященных данному вопросу, и включения в них небольшого количества пациенток проведение точного статистического анализа крайне затруднено. Ряд авторов указывают на примерно равное повышение риска геморрагических и ишемических инсультов, связанных с беременностью [Witlin A.G., 2000], тогда как Jaigobin и Silver (2000) выявили значительно более высокую частоту ишемических инсультов. В большинстве случаев (до 90%) инсульт развивается в III триместре беременности и послеродовом периоде [Treadwell S.D., 2008]. По данным исследования S.J. Kittner (1996), риск ишемического инсульта в послеродовом периоде повышается в 5 раз по сравнению с небеременными пациентками того же возраста (относительный риск 5,4, 95%



доверительного интервала от 2,9 до 10,0), а риск геморрагического инсульта — в 18 раз (ОР 18,2, 95% ДИ 8,7–38,1). Следует отметить, что риск инсульта остается повышенным в течение достаточно продолжительного периода времени после родов [Witlin A.G., 2000; Tang C.H. et al., 2009].

Также С.Н. Tang и соавт. (2009), проанализировав 139 геморрагических и 107 ишемических инсультов, связанных с беременностью, установили, что ОР этих осложнений у пациенток с преэклампсией составляет:

- ♦ в течение III триместра беременности 10,7 и 40,9 соответственно;
- ♦ в течение 3 дней после родов — 6,5 и 34,7;
- ♦ с 3-го дня до 6 нед. после родов — 5,6 и 11,2;
- ♦ с 6 нед. до 6 мес. после родов — 11,8 и 11,6;
- ♦ с 6 до 12 мес. после родов — 19,9 и 4,3.

Возможно, причиной повышенного риска инсульта в послеродовом периоде служат изменения в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, направленные на защиту от кровопотери в родах, а также резкое уменьшение объема циркулирующей крови, колебания гормональных уровней и изменения структуры стенки сосудов. Эти данные указывают на необходимость длительного наблюдения, контроля состояния системы гемостаза и разработок методов реабилитации у данной группы пациенток.

Факторы риска развития инсульта при беременности те же самые, что и у небеременных: артериальная гипертензия, атеросклероз, курение, заболевания клапанов сердца, протезированные клапаны сердца, фибрилляция предсердий, мигрень, системная красная волчанка, системные васкулиты. Причиной ишемического инсульта могут стать тромбозы, эмболии, спазм сосудов головного мозга, гипоперфузия. Однако если у лиц пожилого возраста инсульт вызывает в основном атеротромбоз, который нередко возникает на фоне целого ряда длительно существующих хронических состояний (включая артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, то только у 15–25% беременных с фатальным инсультом были выявлены атеросклеротические поражения сосудов [Wiebers D.O. et al., 1985]. Более того, у женщин детородного возраста инсульт нередко развивается на фоне полного здоровья без предшествующих явных факторов риска [Sibai B.M. et al., 2004]. В то же время ряд осложнений беременности (тяжелые формы гестоза, ЭОВ, акушерские кровотечения, послеродовые септические осложнения) относится к совершенно отдельным, специфическим провоцирующим факторам инсульта. Эти данные сви-

детельствуют о необходимости подробного изучения факторов риска инсульта у женщин детородного возраста и о том, что многие из них до сих пор остаются неизвестными.

Особую группу риска по развитию артериальных тромбоэмболий во время беременности составляют пациентки с заболеваниями клапанов сердца: выраженным, гемодинамически значимым пролапсом митрального клапана с высокой степенью регургитации, ревматическими пороками сердца, протезированными клапанами сердца. Например, при бактериальном эндокардите частота церебрального тромбоэмболизма достигает 20% [Wiebers D.O. et al., 1985]. Риск тромбоэмболий значительно повышается при нарушениях ритма сердца, наиболее частым из которых выделяют фибрилляцию предсердий. Так, риск развития артериальных тромбоэмболий при фибрилляции предсердий составляет 10–23%, а тромбоэмболий головного мозга — 5–10%.

Наличие открытого овального окна, которое с развитием методик ультразвуковой диагностики стало выявляться в общей популяции до 30% случаев, представляет собой хорошо установленный фактор риска криптогенного инсульта у лиц молодого возраста и обнаруживается у таких пациентов примерно в 50% случаев. В условиях нарушений сердечного ритма риск кардиоэмболического инсульта при открытом овальном окне возрастает еще в большей степени [Berthet K. et al., 2000]. С учетом характерной для нормального гестационного процесса гиперкоагуляции и возможных изменений гемодинамики в родах, которые могут приводить к инверсии градиента давления и облегчению шунтирования по направлению справа налево, риск кардиоэмболии у беременных с открытым овальным окном может быть еще выше, особенно при наличии тромбофилии. В редких случаях парадоксальная эмболия обуславливается ЭОВ.

Отмечено увеличение риска развития инсульта у многорожавших женщин, при кесаревом сечении по сравнению с самостоятельными родами, кроме того, риск инсульта значительно повышается с возрастом беременной (от 30 случаев на 100 тыс. при возрасте менее 20 лет до 90,5 на 100 тыс. при возрасте старше 40 лет). Кесарево сечение, по данным разных авторов, ассоциируется с увеличением риска инсульта в 3–12 раз [Davie C.A., 2008; James A.H. et al., 2005], что нельзя не учитывать в связи с продолжающейся тенденцией к расширению показаний к кесареву сечению и появлением такого понятия, как «кесарево сечение по желанию».

Риск как ишемического, так и геморрагического инсульта повышается у пациенток с тяжелыми формами гестоза. У 25–45% женщин с инсультом, связанным с беременностью, наблюдали преэклампсию или эклампсию [Treadwell S.D., 2008]. Более того, для женщин, у которых беременность протекала на фоне гестоза, на 60% выше риск развития ишемического инсульта, не связанного с беременностью, а семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, инсульта относят к фактору риска развития гестоза [Ness R.B. et al., 2003]. Интересно, что метаболический синдром выступает как фоновый процесс для развития и сердечно-сосудистых осложнений, и типичного осложнения беременности — гестоза. Более того, у женщин с метаболическим синдромом, преэклампсией и плацентарной недостаточностью в анамнезе, включая синдром задержки роста плода, в последующей жизни наблюдаются повышение риска сердечно-сосудистых осложнений и более раннее их развитие [Ray J.G. et al., 2005]. Все это свидетельствует об исходно существующем генетическом или приобретенном факторе, предрасполагающем как к развитию акушерских, так и сердечно-сосудистых осложнений, в качестве которого может выступать тромбофилия.

**Новые данные о патогенезе ишемического инсульта.** Патогенез развития инсульта в условиях гестоза до сих пор остается неизвестным. Предполагается ряд механизмов, включая формирование эндотелиальной дисфункции (что роднит гестозы с атеросклерозом), нарушение ауторегуляции сосудов головного мозга и повышение перфузионного давления (что приводит к баротравме и повреждению сосудов), гемоконцентрацию, активацию коагуляционного каскада и воспалительного ответа с развитием ДВС-синдрома и формированием микротромбоза и полиорганной недостаточности [Roberts J.M., 2001]. Следует отметить, что тромбоцитопения, которая указывается исследователями как фактор риска инсульта при беременности, может быть проявлением антифосфолипидного синдрома, HELLP- и ДВС-синдрома, при этом наблюдается активация тромбоцитов, развитие состояния гиперагрегации, потребления тромбоцитов и формирование протромботического потенциала [James A.H. et al., 2000].

В последнее время отмечается все больший интерес к вопросу взаимосвязи между гормональной терапией и риском инсульта, в частности при применении гормональной контрацепции, заместительной гормональной терапии, вспомогательных репродуктивных

технологий. Риск инсульта при применении оральных контрацептивов (ОК) повышается в среднем в 3 раза [Martinelli I. et al., 2006]. Ряд авторов сообщают о взаимосвязи между мутацией протромбина G20210A и мутацией FV Leiden и ишемическим инсультом у лиц молодого возраста. A. Pezzini и соавт. (2007) в исследовании с участием 108 женщин с ишемическим инсультом на фоне применения ОК показали, что риск инсульта при применении ОК при отсутствии тромбофилии повышается в 2,65 раза (95% ДИ 1,46–4,81), а при наличии как минимум одного из изученных тромбофилических факторов (FV Leiden, мутация протромбина G20210A, метилентетрагидрофолатредуктазы C677T — MTHFR C677T) — почти в 23 раза, что гораздо выше, чем результат, предполагаемый при суммировании отдельных значений рисков инсульта, связанных с приемом ОК или тромбофилией, при этом, учитывая верхнюю границу 95% ДИ, ОР у таких женщин может возрасти до 116!

Интересные данные были получены при анализе исходов более 1 млн родов в Швеции. Факторами риска венозных тромбозов и инсульта в этой популяции были преэклампсия, конец III триместра беременности, роды и послеродовый период, кесарево сечение, большое количество родов в анамнезе. При этом опасность развития сосудистых осложнений возрастала в 3–12 раз [Ros H.S., 2002]. Однако статистический анализ показал, что эти хорошо известные факторы риска не могут полностью объяснить повышение возникающих сосудистых осложнений во время беременности, что требует поиска других скрытых причин гестационных венозных и артериальных тромбозов.

Со времени открытия Рудольфом Вирховым в 1884 г. трех главных критериев развития тромбов (замедление скорости кровотока, повреждение стенки сосуда, изменение свойств крови) был выявлен и изучен целый ряд механизмов, предрасполагающих к тромбозу, однако даже при тщательном анализе всех факторов риска причина тромбозов в 50% случаев остается неизвестной (т.н. идиопатические тромбозы) [Nicolaidis A.N., 2005]. Беременность сама по себе является состоянием, при котором опасность развития венозных тромбозов увеличивается в 5–6 раз [Simioni P., 2006]. Фактически для физиологической беременности характерны все признаки триады Вирхова. В течение беременности наблюдается прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов, снижение активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С (APC), торможение фибринолиза.

В последние годы все больше внимания уделяется изучению роли тромбофилических состояний, как для развития акушерских осложнений, так и тромбоземболических осложнений. В общей популяции генетические формы тромбофилии (мутация FV Leiden, протромбина, дефицит протеинов С и S, антитромбина III) и АФС (приобретенная тромбофилия) в среднем встречаются у 15–20% населения, а при венозных тромбозах, по данным литературы, частота тромбофилий достигает 50% [De Stefano V., 2006; Coppola A., 2009]. При ряде тромбофилических состояний риск ВТЭ повышается более чем в 100 раз, особенно при наличии гомозиготных, мультигенных форм тромбофилии или комбинированных форм (генетические тромбофилии, в т.ч. АФС) [Simioni P., 2006].

Резистентность к APC встречается в среднем у 3–7% среди европейской популяции и у 20–30% пациентов с тромбозами [Segers O., 2009]. Классическим примером резистентности к APC является мутация FV Leiden, при которой фактор V и VIII становятся нечувствительными к инактивирующему влиянию протеина С, что приводит к избыточному формированию тромбина и торможению фибринолиза. Резистентность к APC также может иметь место и при других мутациях фактора V (FV Hong-Kong, FV Cambridge, HRII-гаплотип), а также при целом ряде приобретенных факторов, включая циркуляцию антифосфолипидных антител, прием ОК, инфекции, акушерские осложнения, протекающие на фоне хронического ДВС-синдрома, прежде всего в условиях гестоза.

Мутация протромбина G20210A ассоциируется с повышением уровня протромбина (активность фактора II достигает 130% и выше) и выявляется у 2–5% здорового населения. При этой мутации риск ВТЭ повышается в среднем в 3 раза [Kitchens K.S., 2002]. Мутация протромбина G20210A была обнаружена у 17% беременных с ВТЭ.

Исследования последних лет свидетельствуют о четкой связи генетических тромбофилий и АФС с такими осложнениями беременности, как синдром потери плода, ФПН, СЗРП, внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелые формы гестоза [Mehdi A.A., 2010; Макацария А.Д. и др., 2003; 2007]. Если ранее роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности рассматривалась только с точки зрения процессов микротромбирования сосудов плацентарного ложа, то в настоящее время взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии значительно

расширились. Это связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта.

АФС — один из наиболее важных факторов риска тромбоземболических осложнений во время беременности. Сегодня под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий клинические признаки и лабораторные данные — наличие АФА в сочетании с артериальными и/или венозными тромбозами и/или акушерскими осложнениями [Mehdi A.A., 2010; Макацария А.Д. и др., 2003; 2007; Kitchens K.S., 2002]. Так, определены *современные критерии АФС*:

- ◆ Венозный или артериальный тромбоз (1 и более)\*
- ◆ Акушерские осложнения:
  - гибель морфологически нормального плода при сроке беременности более 10 нед.
  - преждевременные роды (до 34 нед. беременности)
- ◆ Тяжелые формы гестоза
- ◆ Плацентарная недостаточность
- ◆ 3 выкидыша и более при сроке беременности до 10 нед. (при отсутствии гормональных и анатомических причин, хромосомных аномалий)

(1 и более)

Лабораторные критерии:

- ◆ Волчаночный антикоагулянт
- ◆ Антитела к кардиолипину
- ◆ Антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1

Двукратное исследование с интервалом в 12 нед.

\* Для установления диагноза АФС достаточно одного лабораторного и одного клинического критерия.

Во время беременности тромбозы манифестируют у 30% пациенток с АФС. Риск рецидива ВТЭ при АФС значительно выше, чем в общей популяции, и достигает 70%.

Патогенетические механизмы развития тромбозов при АФС: взаимодействие с фосфолипидами эндотелиальных клеток и тромбоцитов, нарушения секреции простаглицина и контактной активации фибринолиза, ингибция тканевого активатора плазминогена, тромбомодулина/протеина С/протеина S, индукция резистентности к APC.

Гипергомоцистеинемия связывают с ранним развитием атеросклероза и повышением риска тромбозов. Наиболее часто причиной гипергомоцистеинемии выступает мутация MTHFR C677T, частота которой в общей популяции составляет 10–20% [Huang T. et al., 2008]. Однако данные литературы относительно роли

мутации MTHFR C677T как фактора повышенного риска ВТЭ и акушерских осложнений противоречивы [Макацария А.Д. и др., 2006; Govindaiah V. et al., 2009]. Гипергомоцистеинемия — это единственная наследственная аномалия гемостаза, которая сравнительно легко компенсируется при применении фолиевой кислоты и витаминов группы В. Для нашей страны характерно отсутствие концепции «здорового образа жизни» и дефицит в пищевом рационе необходимых витаминов и антиоксидантов. Поэтому дальнейшее изучение роли гипергомоцистеинемии для развития артериальных тромбозов во время беременности представляется весьма важным.

В ряде исследований была изучена взаимосвязь между мутацией FV Leiden, мутацией протромбина G20210A, дефектов антикоагулянтной системы, в частности дефицита антитромбина III, протеинов С и S, и артериальными тромбозами. Результаты этих исследований довольно противоречивы и в целом свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между данными формами тромбофилии и инфарктом миокарда или ишемическим инсультом в общей популяции [Ridker P.M., 1995; Boekholdt S.M., 2007]. Тем не менее предположения о том, что тромбофилические состояния, в т.ч. мутации FV Leiden и протромбина G20210A, более часто встречаются у пациентов с идиопатическим инсультом и инфарктом миокарда в молодом возрасте, не страдающих атеросклерозом, нашли подтверждение в мировой литературе [Haywood S., 2005].

Доказано, что гипергомоцистеинемия и мутация MTHFR C677T являются независимыми факторами риска артериальных тромбозов, в т.ч. и ишемического инсульта, и мощной прогностической причиной летального исхода [Haywood S., 2005]. Выявлена ассоциация между повышением уровня гомоцистеина в крови и риском инфаркта миокарда у молодых женщин. В. Voetsch и соавт. (2000) обнаружили взаимосвязь между мутацией MTHFR C677T и ишемическим инсультом в отдельных этнических группах, поэтому большое значение при оценке взаимного влияния между генетической предрасположенностью к гипергомоцистеинемии и риском артериальных тромбозов имеет учет национальных особенностей питания и распространенности генетических дефектов компонентов фолатного цикла в разных популяциях.

Связь с артериальными тромбозами также была отмечена и для некоторых дефектов фибринолиза, хотя информация по этому вопросу крайне ограничена, а данная тема остается предметом продолжающихся исследований и дискуссий.

Большое значение у пациентов с тромбофилией может иметь воздействие дополнительных факторов риска. Так, у курящих пациентов при наличии мутации FV Leiden опасность развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта увеличивалась с пограничных значений до 8–32 раз [Lalouschek W., 2005]. I. Martinelli и соавт. (2006) установили повышенные возникновения ишемического инсульта в 2 раза в течение первых 6–18 мес. использования ОК и в 3,5 раза при наличии гипергомоцистеинемии, а при одновременном использовании ОК и наличии мутации FV Leiden или гипергомоцистеинемии риск инсульта возрастал соответственно в 13 и в 9 раз.

Тестирования на тромбофилии необходимы у пациентов из младшей возрастной группы с ишемическим инсультом, что может повлиять на тактику дальнейшего ведения и разработку профилактики повторных артериальных и венозных тромботических осложнений [Haywood S. et al., 2005]. Кроме того, имеются предположения о том, что тромбофилия может влиять на тяжесть ишемических поражений, приводя к более обширному тромбозу в острую фазу, и обуславливать повышенный риск рецидивов [Haywood S. et al., 2005]. Более того, некоторые авторы указывают на то, что от типа тромбофилии может зависеть характер проявлений инсульта. Z. Szolnoki и соавт. (2001) обнаружили, что полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента «I/D» ассоциируется с мелкососудистыми инфарктами, тогда как мутация FV Leiden может предрасполагать к крупноочаговым поражениям головного мозга.

Рядом ученых изучалась взаимосвязь между тромбофилией и инсультами, связанными с беременностью. A.G. Witlin и соавт. (2000), обобщив 20-летний опыт работы, описали 20 случаев по поводу беременности и инсультов, причем одним из факторов риска у этих пациентов выступала генетическая тромбофилия, преимущественно связанная с дефектами антикоагулянтной системы: дефицитом протеинов С и S или антитромбина III. M.J. Kupferminc и соавт. (2000) среди 12 пациенток с первым эпизодом ишемии головного мозга во время беременности обнаружили тромбофилию у 83% по сравнению с 17% в контрольной группе. В спектр изученных тромбофилий входили мутации FV Leiden и протромбина MTHFR C677E, дефициты антитромбина III, протеинов С и S. Авторы сделали вывод о необходимости исследования на генетические формы тромбофилии у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу во время беременности.

Гораздо более однозначные данные накоплены в отношении взаимосвязи между риском артериальных тромбозов, в т.ч. рецидивирующих, и АФС [Brey R.L., 2005], в частности между АФС и ишемическим инсультом у молодых женщин. По аналогии с генетическими формами тромбофилии, АФА чаще обнаруживаются у лиц более молодого возраста, при рецидивирующих тромбозах, у пациентов, у которых не выявляются широко известные факторы риска, например атеросклероз. Инсульт в среднем развивается на 10 лет раньше у больных с циркуляцией АФА по сравнению с общей популяцией. АФА были обнаружены у 65% пациентов с инсультом в возрасте до 60 лет и у 28% — с ТИА [Brey R.L., 2005]. Циркуляцию АФА выявили у 20% пациентов с инфарктом миокарда младше 45 лет, причем у 60% из них впоследствии развились повторные тромбозы. Среди многообразия подклассов АФА особенно неблагоприятное влияние, по всей видимости, оказывают анти- $\beta_2$ -гликопротеин и феномен волчаночного антикоагулянта (ВА), в то время как антитела к кардиолипину и антитела к протромбину могут не играть роли для развития ишемических инсультов [Urbanus R.T., 2010]. Так, в недавно опубликованном исследовании R.T. Urbanus и соавт. (2010), в которое было включено 175 женщин с ишемическим инсультом и 203 пациентки с инфарктом миокарда в анамнезе, отношения шансов для развития инфаркта миокарда при феномене ВА составили 5,3 (95% ДИ 1,4–20,8) и значительно повышались при применении ОК (до 21,6 (1,9–242,0)) и у курящих лиц (33,7 (6,0–189,0)). Для ишемического инсульта аналогичные показатели наблюдались у пациентов с ВА: 43,1 (12,2–152,0), 201,0 (22,1–1828,0) и 87,0 (14,5–523,0). У женщин с анти- $\beta_2$ -гликопротеином риск ишемического инсульта был повышен в 2,3 раза (1,4–3,7), однако для инфаркта миокарда статистически значимых результатов получить не смогли. Тем не менее I.M. Sojoga и соавт. (2007) установили взаимосвязь между повышенным титром антител IgG к кардиолипинам и ишемическим инсультом у молодых женщин. Поэтому для исключения АФС у пациентов с ишемическим инсультом может быть рекомендовано обязательное тестирование на все кофакторы АФА [Brey R.L., 2005].

Таким образом, роль тромбофилий в патогенезе гестационных тромбозов и значение выявленных аномалий системы гемостаза для выработки плана ведения пациенток и профилактики рецидива тромбозов требуют дальнейшего изучения.

## 22.2. Отдаленные последствия и тактика дальнейшего ведения у пациенток детородного возраста

По сравнению с артериальными тромбозами, ишемический инсульт редко служит причиной материнской смертности, которая в основном бывает обусловлена вторичным кровоизлиянием и злокачественной гипертензией [Sharshar T., 1995; Tang S.H., 2009]. Итоговая летальность, связанная с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) во время беременности (4,1%), ниже, чем в общей популяции в целом (24%) и у лиц, у которых инсульт развивается в молодом возрасте (4,5–24%) [James A. et al., 2005]. У молодых пациенток, перенесших инсульт во время беременности, больше резервных возможностей для восстановления неврологических функций. Нередко такие женщины планируют новую беременность, что ставит перед специалистами вопросы о дальнейшем ведении таких больных и профилактике повторного инсульта в период вынашивания ребенка. Однако исследований, изучающих риск рецидивов инсультов во время беременности, исходы последней у женщин с ОНМК в анамнезе, тактику профилактической терапии и ориентированных на разработку рекомендаций для таких пациенток, на удивление очень мало [Coppage K.H. et al., 2004; Lamy C. et al., 2000].

По одним данным, вероятность рецидива инсульта при повторной беременности очень маленькая и составляет лишь около 1% [Coppage K.H. et al., 2004; Lamy C. et al., 2000]. С. Lamy и соавт. (2000) при наблюдении 187 беременностей у 125 пациенток, перенесших ишемический инсульт, зарегистрировали 13 рецидивов, из которых только два были связаны с беременностью. Исходы беременностей были похожи с ожидаемыми для общей популяции. В связи с низкой частотой повторных случаев ОНМК авторы делают вывод о том, что инсульт не является противопоказанием для беременности в будущем. Так, риск рецидива инсульта составил у пациенток, в последующем не имеющих беременностей, 0,5%, а у женщин, вынашивающих беременность, — 1,8%, т.е. различался в среднем на 1,3%, однако для этого показателя был выявлен широкий 95% ДИ, в связи с чем истинное повышение риска может достигать 7,5%. В этом исследовании также сообщается об отсутствии рецидивов инсультов у 5 пациенток с тромбофилией в течение суммарно 8 беременностей, во время которых женщинам назначали антикоагулянтную терапию (нефракционированный гепарин или эноксапарин).

Совсем другие данные были получены D. Soriano и соавт. (2002), которые отследили исходы 15 беременностей у 12 пациенток с ОНМК в анамнезе и тромбофилией (АФС, дефицитом протеинов С и S, антитромбина III, мутацией MTHFR C677T). Несмотря на терапию НМГ и аспирином во время беременности, были отмечены 4 случая рецидива тромбозов (27%) и высокая частота акушерских и перинатальных осложнений. Важно отметить, что риск рецидива инсульта в послеродовом периоде по сравнению с самой беременностью повышается в 2–3 раза [Clark P., 2003; Lamu C. et al., 2000].

Прежде чем обсуждать возможность применения различных антитромботических препаратов во время беременности, необходимо рассмотреть вопрос об их безопасности для матери и плода. Сразу следует оговориться, что применение антагонистов витамина К во время беременности допустимо только у женщин с крайне высоким риском тромбозов, т.е. при наличии искусственных клапанов сердца. Во всех остальных случаях требуется обязательный перевод на НМГ или НФГ. Это требование обусловлено тем, что антагонисты витамина К проникают через плаценту и потенциально могут вызывать задержку роста плода, кровотечения у плода и тератогенные эффекты [Chan W.S., 2010].

Возможность применения аспирина изучали для предотвращения различных осложнений беременности, включая профилактику гестозов у пациенток из группы риска, у женщин с СПП и АФС, для улучшения результатов экстракорпорального оплодотворения. Безопасность применения аспирина в I триместре беременности до конца не ясна, однако четкие доказательства неблагоприятного влияния на плод отсутствуют. Несмотря на то что в ранних ретроспективных исследованиях были выявлены тератогенные эффекты при применении аспирина в I триместре беременности, в последующих проспективных исследованиях эти результаты не нашли подтверждений. В метаанализе 14 рандомизированных исследований с участием 12 416 женщин, которые получали низкие дозы аспирина (50–150 мг/сут) в течение II и III триместров беременности для профилактики преэклампсии, терапия показала себя безопасной как для матери, так и для плода [Soomarasamy A. et al., 2003]. Потенциальный риск назначения аспирина в III триместре беременности включает увеличение риска геморрагических осложнений у матери и плода, преждевременное закрытие артериального протока и (теоретически) увеличение продолжительности родов

и тенденцию к перенашиванию беременности. Однако следует отметить, что назначения только одного аспирина для профилактики тромбоэмболических осложнений недостаточно, в т.ч. и у пациенток с АФС [James A.H., 2000].

НФГ и НМГ не проникают через плаценту, поэтому не обладают тератогенными эффектами и не связаны с риском геморрагических осложнений у плодов. Небольшие количества НМГ, выявляемые в грудном молоке, по всей видимости, не имеют клинического значения в связи с крайне низкой доступностью при пероральном применении. Осложнения, которые могут возникнуть у беременной на фоне применения антитромботической терапии, аналогичны регистрирующимся в общей популяции и включают кровотечения (риск, связанный с применением любых антитромботических препаратов), а также ГИТ, остеопороз и локальные реакции в местах инъекций для НФГ и НМГ. Риск всех описанных осложнений при применении НМГ значительно ниже, чем при использовании НФГ. Частота тяжелых кровотечений при НФГ во время беременности составляет около 2%. Приблизительно у 3% небеременных, получающих НФГ, развивается ГИТ, которая может привести к прогрессированию имеющегося тромбоза и возникновению новых артериальных и ВТЭ [Warkentin T.E., 2007]. По результатам применения НМГ у 486 беременных, легкие кровотечения наблюдали в 2,7% случаев, а тяжелые кровотечения зарегистрированы не были [Sanson B.J., 1999]. По данным систематического обзора, который включал 64 исследования с участием 2777 беременных, частота тяжелых кровотечений при применении НМГ составила 0,43% (95% ДИ 0,22–0,75%) в течение беременности и 0,95% (0,61–1,37%) в послеродовом периоде, частота раневых гематом — 0,61 (0,36–0,98), а общая частота кровотечений — 1,98 (1,5–2,57) [Greer I.A., 2005]. Применение НМГ во время беременности связано с меньшим риском развития ГИТ по сравнению с назначением НФГ и даже, возможно, ниже, чем в общей популяции [Sanson B.J., 1999; Greer I.A., 2005]. Более того, несколько исследований свидетельствует о том, что профилактическое назначение НМГ во время беременности сопровождается такой же потерей костной массы, которая характерна и для физиологической беременности [Carlin A.J., 2004].

Учитывая безопасность как для матери, так и для плода, лучшую биодоступность, более длительное время полужизни в плазме крови, более предсказуемый ответ на лечение и большую безопасность

в отношении развития остеопороза и ГИТ, а также превосходство в плане применения, предпочтение для лечения и профилактики ВТЭ во время беременности следует отдавать НМГ.

Опираясь на данные о взаимосвязи между тромбофилией и неблагоприятными исходами беременности, все больший интерес появляется к применению антитромботической терапии для профилактики не только тромбозов и тромбоэмболий, но и осложненных беременности.

По данным крупных систематических обзоров, назначение низких доз аспирина сопровождается умеренным снижением риска преэклампсии (примерно на 15–20%) и других неблагоприятных исходов беременности, включая фетальную и неонатальную смертность, причем у женщин из группы высокого риска положительный эффект антитромботической терапии более заметен [Coomarasamy A. et al., 2003]. В последующем было выдвинуто предположение о том, что у женщин с высоким риском тяжелых гестозов может быть эффективно профилактическое применение препаратов гепарина. Эта гипотеза патогенетически обоснованна, учитывая наличие у НМГ не только противотромботических эффектов, но и противовоспалительной активности и его способность влиять на формирование плаценты. Так, для НМГ были выявлены антиапоптотические эффекты в отношении трофобласта [Hills F.A. et al., 2006]. В рандомизированном исследовании с участием 80 пациенток с преэклампсией в анамнезе и полиморфизмом гена АПФ I/D профилактическое назначение НМГ (далтепарин 5000 ЕД/сут) сопровождалось снижением риска преэклампсии, СЗРП, улучшением показателей маточно-плацентарного кровотока [Mello G. et al., 2005].

Комбинированная терапия гепарином и аспирином в низких дозах неоднократно доказала свою эффективность в различных подгруппах пациенток с высоким риском тромботических и акушерских осложнений, включая женщин с ВТЭ в анамнезе, пациенток с АФС и СПП [Bates S.M. et al., 2008]. По данным последнего систематического обзора, в который было включено 12 исследований с участием суммарно 849 пациенток с АФС и СПП в анамнезе, среди всех возможных вмешательств только НФГ в сочетании с низкими дозами аспирина достоверно снижал риск повторных потерь плода [Empson M. et al., 2005]. При этом повышение дозы НФГ и аспирина не сопровождалось улучшением эффекта, а монотерапия аспирином и вовсе не показала свою эффективность. Недавние исследования также отметили, что НМГ

в комбинации с аспирином эквивалентен по своей эффективности комбинации НФГ плюс аспирин.

Вопрос о ведении беременности у женщин с инсультом в анамнезе и о возможностях профилактики повторных тромботических осложнений также остается открытым. Единый протокол для таких пациенток, по данным мировой литературы, выработан не был. По мнению ряда авторов, у пациенток, перенесших ишемический инсульт, рекомендовано применение низких доз аспирина во время беременности и в послеродовом периоде [Davie C.A. et al., 2008; Soriano D. et al., 2004; Clark P. et al., 2003]. D. Soriano и соавт. (2002) предлагают применять у женщин с ОНМК в анамнезе низкие дозы аспирина в комбинации с профилактическими дозами НФГ или НМГ и проводить у них тщательный контроль в связи с высоким риском как акушерских неблагоприятных последствий, так и осложнений со стороны плода.

### **22.3. Значение выявления генетической и приобретенной тромбофилии при ведении беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе**

На базе специализированного родильного дома № 67 Москвы было обследовано 59 пациенток с инсультами (средний возраст  $32 \pm 5,5$  лет). У 22 из них инсульт возник во время данной беременности или в раннем послеродовом периоде. У 20 пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе (подгруппа 1) проводилось планирование настоящей беременности и специфическая профилактика (НМГ в течение всей беременности и в послеродовом периоде, витамины группы В, фолиевая кислота до 4 мг/сут, антиоксиданты, аспирин по показаниям), а у 17 пациенток (подгруппа 2) терапия была начата во II–III триместрах беременности в момент обращения. У всех пациенток провели исследование системы гемостаза, скрининг на генетические формы тромбофилии, полиморфизмы провоспалительных цитокинов и антифосфолипидные антитела.

*Были получены следующие результаты.* Основные провоцирующие факторы тромбозов — системные заболевания (СКВ, системные васкулиты и др.) (16,9%), прием оральных контрацептивов (3,4%), оперативные вмешательства и/или травмы (1,7%), септические осложнения (6,8%), ранее перенесенные тромботические осложнения (27,1%), метаболический синдром (37,3%), гипертоническая болезнь (27,1%), нарушения



сердечного ритма (5,1%), наличие искусственных клапанов сердца (6,8%), неадекватная антикоагулянтная терапия у пациенток с механическими клапанами сердца (3,4%) и наличие открытого овального окна (5,1%).

У повторнородящих (52,5%) была выявлена достоверно более высокая частота акушерских осложнений:

- ♦ в анамнезе по сравнению с контрольной группой (69,4% соответственно против 18,3%; отношение шансов (ОШ) 9,6, 95% ДИ 4,1–22,8,  $p < 0,001$ ), в частности СПП (33,3% против 0%,  $p < 0,001$ );
- ♦ сосудистого генеза (гестозы, ПОНРП, ФПН, СЗРП, антенатальная гибель плода) (38,7% против 11,5%; ОШ 10,1, 95% ДИ 3,8–26,5,  $p < 0,05$ ).

При исследовании системы гемостаза у всех пациенток были обнаружены маркеры ее активации: повышение уровня растворимых комплексов мономеров фибрина, D-димера (в среднем 2–3 мкг/мл при норме до 0,5). В совокупности данные о крайне отягощенном соматическом, акушерском и семейном анамнезе, о развитии столь тяжелых тромбоэмболических осложнений у женщин молодого возраста позволили нам предположить наличие генетической предрасположенности к тромбозам.

Данные генетических исследований были получены у 51 пациентки. У 88,2% беременных ( $p < 0,001$  по сравнению с 26,7% в контрольной группе; ОШ 20,6, 5% ДИ 7,4–57,5) мы выявили генетические формы тромбофилии, среди которых преобладали гетерозиготные мутации FV Leiden (21,6%) и протромбина G20210A (11,7%), гомозиготная (29,4%) и гетерозиготная (33,3%) мутация MTHFR C677T, комбинированные дефекты фибринолиза (полиморфизмы генов PAI-1 «4G/5G», t-PA «I/D», фибриногена «-455 G/A», фактора Хагема «46 C/T») (76,5%), полиморфизмы генов рецепторов тромбоцитов, генов, регулирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, а также АФА (41,2%).

В первой подгруппе пациенток, у которых патогенетическая терапия была начата на этапе планирования беременности, последняя закончилась рождением живого, доношенного ребенка в 100% случаев при отсутствии тяжелых акушерских осложнений. Во второй подгруппе было отмечено развитие тяжелых и средне-тяжелых акушерских осложнений (тяжелые формы гестоза, СЗРП I–III, критические нарушения маточно-плацентарного кровотока), подострого ДВС-синдрома. У женщин подгруппы 2 часто возникала необходимость в досрочном родоразрешении (23,5%) и наблюдалось рождение недоношенных, гипотрофичных детей с низкой оценкой по шкале Апгар ( $p < 0,05$

для всех сравнений между подгруппами 1 и 2). На фоне терапии НМГ развития повторных тромботических и геморрагических осложнений отмечено не было.

\* \* \*

Пациентки с ОНМК в анамнезе представляют группу крайне высокого риска по развитию тяжелых акушерских и повторных тромботических осложнений, особенно в условиях характерной для беременности активации системы гемостаза. Выявление мультигенных форм тромбофилии и АФА у большинства пациенток с ОНМК позволяет говорить о патологии гемостаза как о ведущей причине возникновения этого осложнения.

Таким образом, ведущую роль в патогенезе криптогенного ишемического инсульта у женщин детородного возраста, по всей видимости, играют фоновые нарушения гемостаза, как наследственные, так и приобретенные.

При планировании беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе необходимо детальное обследование, включающее оценку состояния ССС, исключение структурных аномалий сердца, нарушений сердечного ритма, а также комплексное исследование системы гемостаза с целью выявления генетических и/или приобретенных тромбофилий (АФС, гипергомоцистеинемия). Результаты такого обследования позволят оценить риск повторных инсультов, венозных тромбозов и акушерских осложнений и спланировать патогенетически обоснованную тактику ведения беременности.

Тактика ведения беременности у женщин с ОНМК в анамнезе включает обязательное применение НМГ в течение всей беременности и желателно еще до ее наступления, антиоксидантов, витаминов группы В, высоких доз фолиевой кислоты, антиагрегантов. Терапия НМГ проводится под контролем D-димера. ОНМК в анамнезе относится к абсолютному показанию к кесареву сечению. НМГ отменяют за сутки до операции и возобновляют через 6–8 ч.

Разработанная нами тактика ведения беременности с применением НМГ под контролем системы гемостаза у пациенток с инсультом в анамнезе позволила в 100% случаях добиться рождения живых детей и избежать развития тяжелых акушерских и повторных тромботических осложнений.

## Литература

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.

- Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М. и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. — М.: Триада-Х, 2005. — 216 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада-Х, 2007. — 456 с.
- Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy / American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> ed.) // *Chest*. — 2008. — V. 133 (6). — P. 844–886.
- Berthet K., Lavergne T., Cohen A. et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause // *Stroke*. — 2000. — V. 31 (2). — P. 398–403.
- Boekholdt S.M., Kramer M.H. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2007. — V. 33 (6). — P. 588–596.
- Brey R.L. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke // *J. Thromb. Thrombol.* — 2005. — V. 20 (2). — P. 105–112.
- Carbillon L. Pregnancy is an essential spontaneous screening stress test for the risk of early stroke in women // *Stroke*. — 2008. — V. 39 (8). — P. 138.
- Carlin A.J., Farquharson R.G., Quenby S.M. et al. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control // *Hum. Reprod.* — 2004. — V. 19 (5). — P. 1211–1214.
- Chan W.S. Venous thromboembolism in pregnancy // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2010. — V. 8 (12). — P. 1731–1740.
- Clark P., Greer I.A. Prevention and treatment of arterial thrombosis in pregnancy // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2003. — V. 29 (2). — P. 155–164.
- Cojocaru I.M., Cojocaru M., Burcin C. et al. Evaluation of antiphospholipid antibodies in young women with ischemic stroke // *Rom. J. Intern. Med.* — 2007. — V. 45 (2). — P. 201–204.
- Coomarasamy A., Honest H., Papaioannou S. et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 101 (6). — P. 1319–1332.
- Coppage K.H., Hinton A.C., Moldenhauer J. et al. Maternal and perinatal outcome in women with a history of stroke // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — V. 190 (5). — P. 1331–1334.
- Coppola A., Tufano A., Cerbone A.M. et al. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2009. — V. 35 (7). — P. 683–694.
- Davie C.A., O'Brien P. Stroke and pregnancy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2008. — V. 79 (3). — P. 240–245.
- Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M. et al. European BIOMED Study of Stroke Care Group. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry // *Stroke*. — 2003. — V. 34 (5). — P. 1114–1119.
- Empson M., Lassere M., Craig J. et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — V. 2. — P. 2859.
- Govindaiah V., Naushad S.M., Prabhakara K. et al. Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss // *Clin. Biochem.* — 2009. — V. 42 (4–5). — P. 380–386.
- Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy // *Blood*. — 2005. — V. 106 (2). — P. 401–407.
- Haywood S., Liesner R., Pindora S. et al. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review // *Arch. Dis. Child.* — 2005. — V. 90 (4). — P. 402–405.
- Hills F.A., Abrahams V.M., González-Timón B. et al. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast // *Mol. Hum. Reprod.* — 2006. — V. 12 (4). — P. 237–243.
- Huang T., Yuan G., Zhang Z. et al. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* — 2008. — V. 17 (1). — P. 8–16.
- James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G. et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — V. 106 (3). — P. 509–16.
- Jaigobin C., Silver F.L. Stroke and pregnancy // *Stroke*. — 2000. — V. 31 (12). — P. 2948–2951.
- Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis. — Elsevier Science, 2002. — 617 p.
- Kittner S.J., Stern B.J., Feaser B.R. et al. Pregnancy and the risk of stroke // *New Engl. J. Med.* — 1996. — V. 335 (11). — P. 768–774.
- Koniari I., Siminelakis S.N., Baikoussis N.G. et al. Antiphospholipid syndrome: its implication in cardiovascular diseases: a review // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2010. — V. 5. — P. 101.
- Kupferminc M.J., Yair D., Bornstein N.M. et al. Transient focal neurological deficits during pregnancy in

carriers of inherited thrombophilia // *Stroke*. — 2000. — V. 31 (4). — P. 892–895.

*Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al.* Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years // *Stroke*. — 2005. — V. 36 (7). — P. 1405–1409.

*Lamy C., Hamon J.B., Coste J. et al.* Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy // *Neurology*. — 2000. — V. 55 (2). — P. 269–274.

*Martinelli I., Battaglioli T., Burgo I. et al.* Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke // *Haematologica*. — 2006. — V. 91 (6). — P. 844–847.

*Mehdi A.A., Uthman I., Khamashta M.* Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future // *Europ. J. Clin. Invest.* — 2010. — V. 40 (5). — P. 451–464.

*Mello G., Parretti E., Fatini C. et al.* Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women // *Hypertension*. — 2005. — V. 45 (1). — P. 86–91.

*Ness R.B., Markovic N., Bass D. et al.* Family history of hypertension, heart disease, and stroke among women who develop hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 102 (6). — P. 1366–1371.

*Nicolaides A.N., Breddin H.K., Carpenter P. et al.* European Genetics Foundation; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; International Union of Angiology; Mediterranean League on Thromboembolism. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence // *Int. Angiol.* — 2005. — V. 24 (1). — P. 1–26.

*Pezzini A., Grassi M., Iacoviello L. et al.* Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2007. — V. 78 (3). — P. 271–276.

*Ray J.G., Vermeulen M.J., Schull M.J. et al.* Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study // *Lancet*. — 2005. — V. 366 (9499). — P. 1797–1803.

*Ridker P.M., Vaughan D.E.* Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* — 1995. — V. 333 (6). — P. 389.

*Roberts J.M., Cooper D.W.* Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia // *Lancet*. — 2001. — V. 357 (9249). — P. 53–56.

*Ros H.S., Lichtenstein P., Bellocco R. et al.* Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 186 (2). — P. 198–203.

*Sanson B.J., Lensing A.W., Prins M.H. et al.* Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review // *Thromb. Haemost.* — 1999. — V. 81 (5). — P. 668–672.

*Segers O., Castoldi E.* Factor V Leiden and activated protein C resistance // *Adv. Clin. Chem.* — 2009. — V. 49. — P. 121–157.

*Sibai B.M., Coppage K.H.* Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum // *Clin. Perinatol.* — 2004. — V. 31 (4). — P. 853–868.

*Simioni P., Tormene D., Spiezia L. et al.* Inherited thrombophilia and venous thromboembolism // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2006. — V. 32 (7). — P. 700–708.

*Soriano D., Carp H., Seidman D.S. et al.* Management and outcome of pregnancy in women with thrombophilic disorders and past cerebrovascular events // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2002. — V. 81 (3). — P. 204–207.

*Szolnoki Z., Somogyvári F., Kondacs A. et al.* Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke // *J. Neurol.* — 2001. — V. 248 (9). — P. 756–761.

*Tang C.H., Wu C.S., Lee T.H. et al.* Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan // *Stroke*. — 2009. — V. 40 (4). — P. 1162–1168.

*Treadwell S.D., Thanvi B., Robinson T.G.* Stroke in pregnancy and the puerperium // *Postgrad. Med. J.* — 2008. — V. 84 (991). — P. 238–245.

*Urbanus R.T., Siegerink B., Roest M. et al.* Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study // *Lancet. Neurol.* — 2009. — V. 8 (11). — P. 998–1005.

*Voetsch B., Damasceno B.P., Camargo E.C. et al.* Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults // *Thromb. Haemost.* — 2000. — V. 83 (2). — P. 229–233.

*Warkentin T.E.* Heparin-induced thrombocytopenia // *Hematol. Oncol. Clin. North Amer.* — 2007. — V. 21 (4). — P. 589–607.

*Wiebers D.O.* Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy // *Arch. Neurol.* — 1985. — V. 42 (11). — P. 1106–1113.

*Witlin A.G., Mattar F., Sibai B.M.* Postpartum stroke: a twenty-year experience // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — V. 183 (1). — P. 83–88.

### 23.1. Тромбоз венозных синусов головного мозга

Важная проблема в акушерско-гинекологической практике состоит в так называемых тромбозах редких локализаций: тромбоз церебральных вен, печеночных вен (синдром Бадда–Киари), селезеночных, мезентериальных, яичниковых вен, вен сетчатки, воротной вены, подмышечной и подключичной вен. Такие тромбозы считаются очень серьезной патологией, которая часто остается нераспознанной и диагностируется только на аутопсии. Симптомы этих угрожающих состояний в большинстве своем неспецифичны.

Ключевую роль в патогенезе тромбозов редкой локализации играют нарушения в системе гемостаза. При этом тромбофилия обнаруживается у 75% пациентов. Тромбозы редких локализаций развиваются у 25% пациентов с дефицитом АТ III. При наличии наследственных тромбофилий риск тромбоза мезентериальных вен повышается в 100 раз. Так, в общей популяции тромбоз данной локализации отмечается как крайне редкая патология (0,01% по данным аутопсий у пациентов хирургического стационара), тогда как у пациентов с дефицитом АТ III мезентериальный тромбоз развивается в 10% случаев, при дефиците РС — в 6%, а при дефиците PS — в 4% случаев. Установлено, что тромбозы редких локализаций в 50% случаев возникают спонтанно у пациентов с тромбофилическими состояниями, в остальных случаях помимо наследственной тромбофилии в возникновении тромбоза играют роль приобретенные факторы (бере-

менность, прием оральных контрацептивов, воспаление) [Kitchens K.S. et al., 2002]. Открытие и детальное изучение тромбофилических состояний, а также все более широкое применение КТ и МРТ позволяет на сегодняшний день проводить своевременную диагностику тромботических осложнений редкой локализации.

**Факторы риска церебрального тромбоза: значение тромбофилических состояний.** В понятие «тромбоз церебральных вен» включены тромбозы поверхностных и глубоких церебральных вен, а также тромбозы синусов головного мозга. Впервые церебральный тромбоз был зафиксирован Rides в 1825 г. у пациента с метастатическим опухолевым процессом, а в 1828 г. Abercrombe описал церебральный тромбоз у женщины в послеродовом периоде. Среди наиболее частых факторов риска развития тромбоза церебральных вен выделяют прием оральных контрацептивов, беременность и послеродовый период.

Данная патология встречается редко: распространенность составляет 3–4 заболевания на 1 млн взрослых лиц и 7 — на 1 млн у новорожденных в год, по данным мировых оценок [Stam J., 2005]. Тем не менее большая часть этих случаев приходится именно на женщин детородного возраста и возникает во время беременности и в послеродовом периоде. В отличие от ишемического инсульта, который в типичных случаях отмечается у лиц пожилого возраста, тромбоз церебральных вен развивается в основном у молодых взрослых и новорожденных. У последних и детей первых лет жизни основными факторами риска тромбоза

церебральных вен служат гестационные и перинатальные осложнения (24%), дегидратация (25%), менингит (18%) и тромбофилия (32%) [de Veber G., 2004].

Интересно, что тромбоз церебральных вен считается единственным тромбозом редкой локализации, для которого выявлена ассоциация с полом. Так, соотношение церебральных тромбозов у мужчин и у женщин составляет 1:3. Этот факт возможно пояснить тем, что именно в послеродовом периоде и при приеме оральных контрацептивов повышается риск тромбоза церебральных вен.

Также данная патология ассоциируется с наследственными и приобретенными аномалиями гемостаза. К примеру, риск церебральных тромбозов при наличии мутации FV Leiden увеличивается в 3–10 раз [Martinelli I. et al., 1996; Deschiens M.A. et al., 1996]. Важно отметить, что при сочетании наследственной тромбофилии и приобретенных аномалий гемостаза риск церебральных тромбозов многократно возрастает. Так, если риск тромбоза церебральных вен при приеме оральных контрацептивов повышается в 6 раз, а у *носителей* мутации протромбина в 10 раз, то риск подобных тромботических осложнений у женщин с мутацией протромбина, использующих оральные контрацептивы, увеличивается в 80 раз [Martinelli I. et al., 1998] (табл. 23.1).

Таблица 23.1

Основные факторы риска тромбоза церебральных вен  
[по F. Dentali et al., 2006; I. Martinelli et al., 2003]

Фактор риска	Отношение рисков (95% доверительный интервал)
Использование оральных контрацептивов	5,6 (3,9–7,9)
Гетерозиготная мутация FV Leiden	3,4 (2,3–5,1)
Гетерозиготная мутация протромбина G20210A	9,3 (5,9–14,7)
Гипергомоцистеинемия	4,1 (2,5–6,5)
Дефицит АТ III	2,7 (0,7–10,9)
Дефицит протеина С	11,1 (1,9–66,1)
Дефицит протеина S	12,5 (1,5–107,3)
Использование оральных контрацептивов при наличии мутации FV Leiden	30 (3,4–263)
Использование оральных контрацептивов при наличии мутации протромбина G20210A	79,3 (10–692,4)
Использование оральных контрацептивов при наличии гипергомоцистеинемии	19,5 (5,7–67,3)

Также учитывают, что прием оральных контрацептивов приводит к развитию приобретенной гипергомоцистенемии, что усугубляет исходное тромбофилическое состояние. Менее достоверные данные удалось получить на сегодняшний день касательно связи тромбоза церебральных вен с дефицитом естественных антикоагулянтов (АТ III, РС и PS) и циркуляцией АФА, что, вероятно обусловлено как редкой встречаемостью дефицита естественных антикоагулянтов в общей популяции, так и ограниченной серией обследованных пациентов с тромбозом церебральных вен.

У женщин репродуктивного возраста тромбоз мозговых сосудов наиболее часто наблюдается в послеродовом периоде (50–60%) на 2-й неделе после родов [Kealani B.A., 2008]. Однако нередко первые признаки заметны уже через несколько часов (*post partum*) или могут возникать лишь на 4-й неделе после родоразрешения. Часто эту патологию путают с эпилепсией, острым нарушением мозгового кровообращения, опухолью мозга, абсцессом, энцефалитом, менингитом и т.д. Повышенный риск церебрального тромбоза в послеродовом периоде обусловлен состоянием персистирующей гиперкоагуляции, индуцированной беременностью. При церебральных симптомах во время беременности, родов и послеродовом периоде в первую очередь всегда следует думать о мозговом тромбозе.

Церебральный тромбоз может развиваться у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями и быть их первым клиническим проявлением. В когорте пациентов с миелопролиферативными заболеваниями тромбоз церебральных вен возникает примерно у 1–4% больных [Bazzan M. et al., 1999; Passamonti S.M. et al., 2012]. В связи с этим может быть обосновано тестирование пациентов с тромбозом церебральных вен на наличие соматической мутации янус-киназы (JAK2 С617F), которая выступает специфическим маркером миелопролиферативных заболеваний [Martinelli I., 2013].

**Клиническая картина и дифференциальная диагностика.** Наиболее часто при тромбозе церебральных вен в патологический процесс вовлекаются верхний сагиттальный синус (62%) и поперечный синус (40%), в  $2/3$  случаев затронутыми оказываются более двух венозных синусов. При поражении кортикальных вен развиваются локальный отек и паренхиматозный инфаркт.

В случае тромбоза мозговых сосудов наблюдается весь спектр церебральной симптоматики: от

головной боли (до 90% пациентов) до менингизма, судорог, помрачения сознания, спастических парезов, вялых параличей, очаговых симптомов, вплоть до глубокой комы. Однако к наиболее характерному начальному симптому тромбоза церебральных сосудов относится эпилептический припадок (хотя и головные боли, и кома, и параличи могут проявляться в виде первых симптомов). Отек диска зрительного нерва развивается вследствие внутричерепной гипертензии и клинически может проявляться потерей зрения и диплопией. При возникновении крупных инфарктов головного мозга или кровоизлияний на фоне тромбоза венозных синусов развивается кома (15% пациентов). Внутричерепные кровоизлияния, по разным данным, при тромбозе церебральных вен наблюдаются в 15–40% случаев.

У большинства больных (50–80%) симптомы при тромбозе церебральных вен развиваются постепенно (в течение от 2 дней до 1 мес., особенно при наличии изолированной внутричерепной гипертензии). В некоторых случаях симптомы не отличаются от симптомов ишемического инсульта. Исключение составляет тромбоз вен головного мозга, при котором клиническая картина проявляется еще медленнее, а также иногда носит флюктуирующий характер.

Таким образом, к основным клиническим проявлениям тромбоза сосудов мозга относятся:

- ◆ внезапная головная боль (75%);
- ◆ помрачение сознания (30%);
- ◆ спастические парезы;
- ◆ вялые параличи;
- ◆ очаговая симптоматика (гемиплегии);
- ◆ мозговая кома;
- ◆ кратковременная потеря сознания;
- ◆ эпилептические припадки;
- ◆ застойный диск зрительного нерва (50%);
- ◆ лихорадка (45%).

**Методы диагностики.** Ранняя диагностика служит основным фактором, определяющим успех терапии и выживаемость у больных с тромбозом церебральных вен. Однако диагноз часто устанавливается поздно в связи с широким разнообразием клинических проявлений и различной скоростью возникновения симптомов.

Данные спинномозговой пункции и эхоэнцефалографии неспецифичны, при КТ диагноз удается установить примерно лишь в 20% случаев [Kitchens K.S. et al., 2002]. Единственным надежным методом диагностики тромбозов церебральных вен выступает МРТ. Среди косвенных признаков тромбоза церебральных

вен выделяют аномалии паренхимы головного мозга, венозные инфаркты, гидроцефалию, явления компрессии четвертого желудочка. Прямыми признаками тромбоза церебральных вен служат выявление прерывающегося венозного кровотока или венозной окклюзии и в некоторых случаях визуализация тромба.

При своевременном начале антикоагулянтной терапии лечение в большинстве случаев весьма эффективно: в 80% случаев удается достичь полного выздоровления, а остаточная мозговая симптоматика сохраняется у 15–20% пациентов. В то же время при отсутствии антикоагулянтной терапии летальность составляет 25%, а у половины выживших пациентов сохраняется мозговая симптоматика, и лишь в 25% случаев наступает полное выздоровление. По последним данным, летальность, обусловленная тромбозом венозных синусов, снизилась примерно с 50% до 4,3–13% в течение 1 мес. и 7,7–17,7% в течение 6 мес. после тромбоза [Dentali F. et al., 2006]

**Лечение.** В связи с появлением возможностей ранней диагностики тромбоза церебральных вен и своевременного начала патогенетической терапии прогноз у таких больных в последние годы значительно улучшился. Критически важным для ограничения зоны распространения тромбоза становится начало терапии низкомолекулярным гепарином или внутривенное введение нефракционированного гепарина [Martinelli I. et al., 2008; Marongiu F. et al., 2012].

На сегодня риск кровоизлияний у пациентов с тромбозом церебральных вен не считается противопоказанием к назначению гепарина. Наличие внутричерепного кровоизлияния в сочетании с церебральным тромбозом не относится к противопоказанию к гепаринотерапии, однако при наличии обширных геморрагических инсультов гепарины необходимо назначать с осторожностью.

Что касается тромболитической терапии, описаны случаи успешного лечения при отсутствии геморрагических осложнений у пациентов с тромбозами церебральных вен. Однако безопасность тромболитической терапии по сравнению с гепарином при тромбозе церебральных вен до сих пор не была изучена, поэтому тромболитическая терапия не может рекомендоваться как метод выбора при лечении данной патологии.

Принимая во внимание то, что как локальный, так и системный тромбоз ассоциирован с высоким риском внутричерепных кровоизлияний, тромбоз может рассматриваться как вариант лечения только в случае ухудшения состояния пациента, несмотря

на антикоагулянтную терапию. По данным обзора 15 исследований, включивших 156 пациентов с церебральным тромбозом, у которых проводился тромболизис, в основном локальный, частота внутричерепных кровоизлияний составила около 8% с летальностью 56% [Dentali F. et al., 2010].

Для борьбы с отеком головного мозга используют осмотические диуретики. При тяжелой внутричерепной гипертензии применяются пункция спинного мозга и декомпрессионные операции, что позволяет снизить давление цереброспинальной жидкости, уменьшить головную боль и отек диска зрительного нерва и предотвратить вклинение. Эффективность декомпрессионных операций была показана при анализе регистра, включившего данные по 69 пациентам с обширными поражениями паренхимы головного мозга. Благоприятный исход был зарегистрирован у 83% из этих пациентов после одного года наблюдения [Ferro J.M. et al., 2011]. В дальнейшем после проведения гепаринотерапии назначается варфарин (МНО поддерживается на уровне 2,0–3,0) на срок не менее одного года, однако необходимость более длительного применения непрямых антикоагулянтов еще не определена.

Следует отметить, что характерная особенность тромбоза церебральных сосудов состоит в большой склонности к рецидивам, возникающим у 2,2–3% пациентов [Ferro J.M. et al., 2004; Dentali F. et al., 2006; Martinelli I. et al., 2010].

В мире в настоящее время принята следующая тактика. При развитии *церебрального тромбоза* на фоне временных факторов риска терапию непрямыми антикоагулянтами проводят в течение 3 мес., при наличии тромбофилий, ассоциированных с умеренным повышением риска тромбозов (гетерозиготная мутация FV Leiden или протромбина G20210A), — на 6–12 мес. У пациентов с *идиопатическим тромбозом* церебральных вен, при наличии рецидивов и при высокотромбогенных тромбофилиях (дефицита AT III, PC и PS, гомозиготной мутации FV Leiden или протромбина G20210A, циркуляции АФА) и при наличии персистирующих факторов риска (например, в случае миелопролиферативного заболевания) антикоагулянтная терапия должна проводиться пожизненно [Martinelli I., 2013]. Цель этой терапии заключается не только в профилактике рецидивов тромбозов церебральных вен, которые возникают относительно редко, но и в предотвращении тромбозов других локализаций, прежде всего наиболее

часто возникающих тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Как правило, если тромбоз церебральных сосудов развился во время предыдущей беременности и родов, то вероятность его повторения при последующей беременности и родах весьма велика. Поэтому в случае наступления беременности рекомендуется обязательная профилактика рецидива тромбозов с применением низкомолекулярного гепарина на протяжении всего гестационного периода и после родов.

Прежде чем обсуждать возможность применения различных антитромботических препаратов во время беременности, необходимо рассмотреть вопрос об их безопасности для матери и для плода. Сразу следует оговориться, что применение антагонистов витамина К во время беременности допустимо только у женщин с крайне высоким риском тромбозов, а именно при наличии искусственных клапанов сердца. Во всех остальных случаях необходимо обязательно перевести пациенток на низкомолекулярный или нефракционированный гепарин. Это требование обусловлено тем, что антагонисты витамина К проникают через плаценту и потенциально могут вызывать задержку роста плода, кровотечения у плода и тератогенные эффекты [Chan W.S., 2010].

Возможность применения *аспирина* изучали для профилактики различных осложнений беременности, включая профилактику гестозов у пациенток из группы риска, у женщин с синдромом потери плода и АФС, для улучшения результатов экстракорпорального оплодотворения. Безопасность применения аспирина в I триместре беременности до конца не ясна, однако четкие доказательства неблагоприятного влияния на плод отсутствуют. Несмотря на то что в ранних ретроспективных исследованиях были выявлены тератогенные эффекты при применении аспирина в I триместре беременности, в последующих проспективных исследованиях эти результаты не нашли подтверждений. В метаанализе 14 рандомизированных исследований с участием 12 416 женщин, которые получали низкие дозы аспирина (50–150 мг/сут.) в течение II и III триместра беременности для профилактики преэклампсии, терапия показала себя безопасной как для матери, так и для плода [Coomarasamy A. et al., 2003]. Потенциальный риск назначения аспирина в III триместре беременности включает увеличение риска геморрагических осложнений у матери и плода, преждевременное закрытие артериального протока и (теоретически) увеличение продолжительности родов и тенденцию



к перенашиванию беременности. Однако следует отметить, что назначения только одного аспирина для профилактики тромбоэмболических осложнений не достаточно, в том числе и у пациенток с АФС [James A.H. et al., 2005].

*Дипиридамо*л (*Курантил*) представляет собой дериват пиридинопиридина и обладает сосудорасширяющим свойством. Обнаружено, что он угнетает агрегацию тромбоцитов в цельной крови в более низких концентрациях, чем в плазме, однако вопрос о том, как происходит антитромбоцитарный эффект, все еще остается спорным.

В качестве возможных антитромбоцитарных механизмов в настоящее время рассматриваются:

- ♦ угнетение тромбоцитарной фосфодиэстеразы — фермента, расщепляющего цАМФ до 5-АМФ, в результате чего происходит накопление цАМФ в тромбоцитах;
- ♦ блокада аденозина на уровне  $A_2$ -аденозиновых рецепторов тромбоцитов, что стимулирует тромбоцитарную аденилатциклазу.

Среди других возможных механизмов внимания заслуживают и другие концепции. Так, существуют данные о прямой стимуляции синтеза простаглицлина. Однако необходимые для этого концентрации значительно превышают нижний микромолекулярный уровень в плазме, который достигается после перорального приема обычной дозы (100–400 мг/день). Кроме того, дипиридамол ингибирует активность ренина в плазме крови и снижает концентрацию альдостерона, тем самым подавляя активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что может оказывать положительную роль у пациентов с артериальной гипертензией и гестозами.

Недавно был показан еще один механизм действия дипиридамола. В терапевтических концентрациях этот препарат подавляет экспрессию и высвобождает матриксную металлопротеиназу-9 (ММР-9) за счет ингибирования активации и ядерной транслокации TNF-альфа-индуцируемого NF- $\kappa$ B.

В настоящее время ММР-9 отводят важную роль в патогенезе инсульта в связи с ее способностью стимулировать деградацию экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и увеличению площади ишемии.

Таким образом, дипиридамол обладает противовоспалительным свойством, что может обуславливать положительные эффекты этого препарата на микроциркуляцию, независимые от антитромбоцитарной активности. Такая антиоксидантная и противовоспа-

лительная активность дипиридамола может оказывать существенную положительную роль для профилактики эндотелиальной дисфункции, в частности, у пациенток с гипергомоцистеинемией, для которых характерны состояние персистирующего оксидативного стресса, нарушения микроциркуляции и гипер-агрегация тромбоцитов.

В своей практике мы применяем дипиридамол в высоких и средних дозах при недостаточной эффективности аспирина под контролем агрегации тромбоцитов.

Таким образом, дипиридамол обладает ангиопротекторной активностью, антиоксидантным свойством, улучшает микроциркуляцию путем снижения тонуса артериол, уменьшения адгезии и агрегации тромбоцитов, снижения деформируемости эритроцитов, способствует формированию коллатералей, препятствует развитию эндотелиальной дисфункции.

НФГ и НМГ не проникают через плаценту, и в связи с этим не обладают тератогенными эффектами и не связаны с риском геморрагических осложнений у плодов. Небольшие количества НМГ, выявляемые в грудном молоке, по всей видимости, не имеют клинического значения в связи с крайне низкой доступностью при пероральном применении.

Осложнения, которые могут возникнуть у беременной на фоне применения антитромботической терапии, аналогичны тем, которые регистрируют в общей популяции и включают кровотечения (риск, связанный с применением любых антитромботических препаратов), а также ГИТ, остеопороз и локальные реакции в местах инъекций для НФГ и НМГ. Риск всех описанных осложнений при применении НМГ значительно ниже, чем при использовании НФГ.

Частота тяжелых кровотечений при применении НФГ во время беременности составляет около 2%. Приблизительно у 3% небеременных, получающих НФГ, развивается ГИТ, которая может привести к прогрессированию имеющегося тромбоза и к возникновению новых артериальных и венозных тромбоземболий [Warkentin T.E., 2007].

По результатам применения НМГ у 486 беременных, частота легких кровотечений составила 2,7%, а тяжелых кровотечений зарегистрировано не было [Sansou B.J. et al., 1999]. По данным систематического обзора, который включал 64 исследования с участием 2777 беременных, частота тяжелых кровотечений при применении НМГ составила 0,43%

(95% ДИ 0,22–0,75%) в течение беременности и 0,95% (0,61–1,37%) в послеродовом периоде, частота раневых гематом — 0,61 (0,36–0,98), а общая частота кровотечений — 1,98 (1,5–2,57) [Greer I.A. et al., 2005]. Применение НМГ во время беременности связано с меньшим риском развития ГИТ по сравнению с назначением НФГ и даже, возможно, ниже, чем в общей популяции [Sanson B.J. et al., 1999]. Более того, несколько исследований свидетельствуют о том, что профилактическое назначение НМГ во время беременности сопровождается такой же потерей костной массы, которая характерна и для физиологической беременности [Carlin A.J., 2004].

Учитывая безопасность как для матери, так и для плода, лучшую биодоступность, более длительное время полужизни в плазме крови, более предсказуемый ответ на лечение и большую безопасность в отношении развития остеопороза и ГИТ, а также большее удобство применения, предпочтение для лечения и профилактики венозных тромбоэмболий во время беременности следует отдавать НМГ.

Учитывая данные о взаимосвязи между тромбофилией и неблагоприятными исходами беременности, все больший интерес появляется к применению антитромботической терапии для профилактики не только тромбозов и тромбоэмболий, но и осложненной беременности.

По данным крупных систематических обзоров, назначение низких доз аспирина сопровождается умеренным снижением риска преэклампсии (примерно на 15–20%) и других неблагоприятных исходов беременности, включая фетальную и неонатальную смертность, причем у женщин из группы высокого риска положительный эффект антитромботической терапии более заметен [Coomarasamy A. et al., 2003]. В последующем было выдвинуто предположение о том, что у женщин с высоким риском тяжелых гестозов может быть эффективно профилактическое применение препаратов гепарина. Эта гипотеза считается патогенетически обоснованной, учитывая наличие у НМГ не только противотромботических эффектов, но и противовоспалительной активности и его способность влиять на формирование плаценты. Так, для НМГ был выявлен антиапоптотический эффект в отношении трофобласта [Hills F.A. et al., 2006]. В рандомизированном исследовании с участием 80 пациенток с преэклампсией в анамнезе и полиморфизмом гена АПФ *I/D* профилактическое назначение НМГ (далтепарин 5000 ЕД/сут) сопровождалось снижением риска развития преэклампсии, синдрома задержки роста

плода, улучшением показателей маточно-плацентарного кровотока [Mello G. et al., 2005].

Комбинированная терапия гепарином и аспирином в низких дозах неоднократно доказала свою эффективность в различных подгруппах пациенток с высоким риском тромботических и акушерских осложнений, включая женщин с венозными тромбоэмболиями в анамнезе, пациенток с АФС и синдромом потери плода [Bates S.M. et al., 2008]. По данным последнего систематического обзора, в который было включено 12 исследований с участием суммарно 849 пациенток с АФС и синдромом потери плода в анамнезе, среди всех возможных вмешательств только НФГ в сочетании с низкими дозами аспирина достоверно снижал риск повторных потерь плода [Empson M. et al., 2005]. При этом повышение дозы НФГ и аспирина не сопровождалось улучшением эффекта, а монотерапия аспирином и вовсе не показала свою эффективность. Недавние исследования также показали, что НМГ в комбинации с аспирином эквивалентен по своей эффективности комбинации НФГ плюс аспирин.

В заключение кратко выделим основные моменты главы. Тромбоз церебральных вен считается редким, угрожающим жизни состоянием, которое в настоящее время стало более часто диагностироваться благодаря прогрессу в области методик визуализации. К наиболее частым факторам риска тромбоза церебральных вен относятся беременность, послеродовой период, использование оральных контрацептивов, что объясняет большую частоту возникновения этой патологии у женщин. Доказана ведущая роль тромбофилических состояний в патогенезе церебральных тромбозов, прежде всего мутации *FV Leiden* и протромбина *G20210A*. Развитие церебрального тромбоза можно привести в качестве яркого примера взаимодействия и синергичных эффектов персистирующих факторов (обуславливают повышенный риск тромботических осложнений, к которым относится генетическая тромбофилия) и приобретенных факторов риска (прием оральных контрацептивов, беременность). При церебральных симптомах во время беременности, родов и послеродовом периоде в первую очередь всегда следует думать о мозговом тромбозе. Только своевременное распознавание церебрального тромбоза и раннее начало гепаринотерапии даже при одновременном наличии внутрисерепного кровоизлияния позволяет снизить летальность и улучшить долгосрочный прогноз у таких больных.

### 23.2. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия

Как было отмечено в разделе 22.1, важная проблема в акушерско-гинекологической практике заключается в выявлении тромбозов редких локализаций, такие как тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари), селезеночных, мезентериальных, яичниковых вен, вен сетчатки, головного мозга, воротной вены, подмышечной и подключичной вен. Такие тромбозы характеризуются как очень серьезная патология, часто нераспознаваемая и диагностируемая только на аутопсии. Симптомы этих угрожающих состояний в большинстве своем неспецифичны.

Также еще раз напомним, что ключевую роль в патогенезе тромбозов редкой локализации играют наследственные тромбофилии. При этом тромбофилия обнаруживается у 75% пациентов. Тромбозы редких локализаций развиваются у 25% пациентов с дефицитом АТ III. При наличии наследственных тромбофилий риск тромбоза мезентериальных вен повышается в 100 раз. Так, в общей популяции тромбоз данной локализации отмечается как крайне редкая патология (0,01% по данным аутопсий у пациентов хирургического стационара), тогда как у пациентов с дефицитом АТ III мезентериальный тромбоз развивается в 10% случаев, при дефиците РС — в 6%, а при дефиците PS — в 4% случаев.

Наследственные и приобретенные тромбофилии играют важную роль в патогенезе тромбоза вен сетчатки. АФС выявляется до 50% случаев у пациентов с тромбозом данной локализации. При наличии мутации FV Leiden риск тромбоза сетчатки повышается в 6 раз, а при наличии мутации протромбина G20210A — в 8 раз [Kitchens K.S. et al., 2002].

Также, как было сказано ранее (пар. 12.1), установлено, что тромбозы редких локализаций в 50% случаев возникают спонтанно у пациентов с тромбофилическими состояниями, в остальных случаях помимо наследственной тромбофилии в возникновении тромбоза играют роль приобретенные факторы (беременность, прием оральных контрацептивов, воспаление) [Kitchens K.S. et al., 2002].

Тромбозы почечных вен наиболее часто развиваются у пациентов с нефротическим синдромом, что, возможно, связано с возникновением приобретенного тромбофилического состояния вследствие потери АТ III и PS с мочой при массивной протеинурии. Частота встречаемости тромбоза почечных вен составляет 30–50% случаев у больных с хроническим нефротическим синдромом, при этом в 20–30% тромбоз

почечной вены осложняется ТЭЛА, которая клинически проявляется не часто (5%).

Тромбоз селезеночной вены наиболее часто обнаруживается у пациентов с панкреатитом, раком поджелудочной железы, а также с операциями на брюшной полости, после травмы живота. Данная патология наблюдается при миелопролиферативных заболеваниях, после спленэктомии по поводу иммунной тромбоцитопенической пурпуры, особенно при ее сочетании с АФС.

Тромбоз воротной вены в основном возникает при циррозе печени вследствие стаза крови в системе воротной вены, после склеротерапии варикозно расширенных вен пищевода. Тромбоз воротной вены развивается у 30% пациентов с миелопролиферативными заболеваниями при отсутствии адекватной профилактики с применением антикоагулянтов [Kitchens K.S. et al., 2002]. Открытие и детальное изучение тромбофилических состояний, а также все более широкое применение КТ и МРТ позволяет на сегодняшний день проводить своевременную диагностику тромботических осложнений редкой локализации. Ниже суммированы ключевые данные, касающиеся тромбоза атипичных локализаций.

- ◆ Тромбофилия служит причиной тромбозов редких локализаций более чем в 75% случаев, что свидетельствует о необходимости обязательного обследования пациентов с тромбозами атипичных локализаций на предмет наследственных и приобретенных тромбофилических состояний.
- ◆ У 25% пациентов с тромбофилией выявляют хотя бы один случай тромбоза необычной локализации в течение жизни.
- ◆ У пациентов с тромбозами необычных локализаций и тромбофилией отмечают пожизненный повышенный риск развития тромбоза глубоких вен, ТЭЛА, а также тромботического поражения других органов.
- ◆ Важнейшей причиной тромбозов атипичных локализаций выступают злокачественные опухоли, причем тромбоз бывает их первым и единственным проявлением (поэтому больным с тромбозами атипичных локализаций показан онкопоиск, в том числе обследование на мутацию Янус-киназы 2 (JAK2), ассоциированной с миелопролиферативными заболеваниями).
- ◆ Важнейшими факторами риска тромбозов необычных локализаций считают беременность,

роды, послеродовый период, прием оральных контрацептивов и синдром гиперстимуляции яичников.

- ◆ Тромбозы необычных локализаций относят к важной причине заболеваемости; данную патологию связывают с высокой летальностью при несвоевременном установлении диагноза и позднем начале терапии.
- ◆ Ключевую роль в лечении тромбозов редких локализаций играет антикоагулянтная терапия.

Остановимся более подробно на описании атипичных тромбозов различных локализаций.

**Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда—Киари).** Тромбоз печеночных вен впервые описали английский врач Budd в 1845 г. и австралийский патологоанатом Chiari (обнаружил 10 случаев тромбоза печеночных вен). W. Osler в 1879 г. зафиксировал случай облитерации нижней полой вены вследствие фибротического стеноза устьев печеночных вен.

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

**Этиология.** Тромбоз печеночных вен — это патология, ключевым звеном которой считается состояние гиперкоагуляции, обусловленное тромбофилией. Так, по данным последнего исследования D.S. Murad и соавт. (2009), тромбофилия была обнаружена у 84% пациентов с синдромом Бадда—Киари. Однако для развития тромбоза печеночных вен часто требуется дополнительный провоцирующий фактор. Наибольший риск развития тромбоза печеночных вен наблюдается при беременности, приеме оральных контрацептивов, при наличии воспаления.

Еще до открытия мутации FV Leiden и мутации протромбина G20210A, по данным D. Valla и соавт. (1987), было показано, что в 30% случаев синдром Бадда—Киари развивается на фоне онкологических заболеваний (например, истинной полицитемии). Ночная пароксизмальная гемоглобинурия, которая в общей популяции встречается чрезвычайно редко, составляет 10% [Valla D.C., 2002].

Тромбоз печеночных вен также может быть первым проявлением миелопролиферативного заболевания, которое может проявить себя клинически лишь через несколько лет. Было показано, что мутация JAK2, которая считается чувствительным и специфичным маркером миелопролиферативных заболеваний, обнаруживается у 40–60% пациентов с синдромом Бадда—Киари [De Stefano V. et al., 2007]. В качестве причин тромбообразования у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями называют повышенную активность тромбоцитов и лейкоцитов, а также нарушения в плазменном звене гемостаза, однако первоначально вследствие разных причин (например, гиперспленизм, геморрагический синдром, дефицит железа) формула крови у больных с миелопролиферативным заболеванием и тромбозом печеночных вен может оставаться нормальной. Эти данные свидетельствуют о том, что больных с синдромом Бадда—Киари надо обязательно тестировать на мутацию JAK2.

Важнейшими причинами синдрома Бадда—Киари служат АФС, который обнаруживают у 15–30% пациентов с тромбозом печеночных вен, и наследственные тромбофилии, последние выявляют в 30% случаев [Janssen H.L. et al., 2000]. В настоящее время приобретенные или наследственные тромбофилические состояния выявляются у 75% пациентов с синдромом Бадда—Киари [Menon K.V. et al., 2004]. Риск развития синдрома Бадда—Киари также может повышаться в условиях состояния гиперкоагуляции, обусловленного беременностью [Joffe G.M. et al., 2005]. Также синдром Бадда—Киари возникает у пациентов с дефицитом антикоагулянтов как наследственного (дефицит PC и PS, AT III, резистентность к APC при мутации FV Leiden), так и приобретенного (выраженная протеинурия при нефротическом синдроме, ведущая к потере AT III, резистентность к APC в условиях АФС) характера.

По данным D.C. Valla (2002), у больных с синдромом Бадда—Киари мутация FV Leiden была выявлена у 25–30%, дефицит PC — у 20%, а комбинированные тромбофилические дефекты составили 25% случаев, кроме того, 55% пациенток женского пола в этой когорте больных использовали оральные контрацептивы. Повышение риска развития тромбоза печеночных вен при приеме оральных контрацептивов также может быть связано с наличием фоновых аномалий гемостаза.

Другими причинами развития синдрома Бадда—Киари могут быть травмы, злокачественные новообразования (например, инвазия первичных и мета-

статических опухолей печени, обструкция нижней полой вены при раке надпочечников или почек), нарушение венозного оттока от печени при миксеме правого предсердия [Шерлок Ш., Дули Дж., 2002]. Также к возможной причине обструкции нижней полой вены относят соединительные мембраны в ее просвете выше места впадения печеночных вен.

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

При хроническом течении (примерно 60% случаев) появляются боли в правом подреберье, увеличивается печень, умеренно повышаются уровни печеночных ферментов. Постепенно развивается асцит, вследствие возникновения портальной гипертензии увеличивается селезенка, становится больше хвостатая доля печени, которая пальпируется в эпигастрии. Однако при медленном течении процесса обычно успевают сформироваться коллатерали.

Возможно и бессимптомное течение (примерно 15% случаев). При этом признаки нарушения кровотока могут быть выявлены случайно при УЗИ, печень не увеличена, асцит и боли в животе не отмечены.

**Диагностика.** Синдром Бадда—Киари необходимо всегда исключать у пациентов с необъяснимыми острыми и хроническими заболеваниями печени. Правильный диагноз в 75% случаев возможно установить при помощи УЗИ, однако наиболее точным методом диагностики считается МРТ.

При УЗИ в острой стадии выявляются гипэхогенность ткани печени, наличие асцита. При доплеровском картировании — нарушение кровотока в печеночных венах, нижней полой вене, воротной вене: отсутствие кровотока, его турбулентность, ретроградное направление. Как известно, при хрони-

ческой форме печень гиперэхогенна, архитектура печеночных вен нарушена, выявляются гипертрофия хвостатой доли и сдавление нижней полой вены.

При компьютерной томографии печень увеличена, пониженной плотности, с повышенной плотностью хвостатой доли по сравнению с окружающей паренхимой с низким кровоснабжением; после введения контраста наблюдается его неоднородное распределение («пятнистость»), что связано с нарушениями портального кровотока [Шерлок Ш., Дули Дж., 2002].

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

В качестве дополнительных методов могут использоваться:

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

**Дифференциальный диагноз.** Проводится с сердечной недостаточностью, констриктивным перикардитом, миксомой предсердий, тромбозом воротной вены (при этом отсутствуют желтуха и выраженное увеличение печени), тромбозом нижней полой вены (определяется расширение вен брюшной стенки без выраженного асцита), тромбозом почечной вены (характерна протеинурия) [Шерлок Ш., Дули Дж., 2002].

**Лечение.** Начальная цель лечения состоит в восстановлении кровотока по печеночным венам. В остром периоде проводится антикоагулянтная терапия с применением НФГ/НМГ, в дальнейшем рекомендуется длительный прием варфарина с целью профилактики локальных рецидивов и системных тромбозов других локализаций.

Хотя до конца эффективность тромболитической терапии не известна, в настоящее время существует много сторонников агрессивной тромболитической терапии, как местной, так и системной [Kitchens C.S. et al., 2013].

При проведении антикоагулянтной терапии частота реканализаций составляет 45% [Amitrano L. et al., 2007]. Для ликвидации асцита назначаются диуретики, при необходимости — парацентез. При хронической форме применяется симптоматическая терапия: диуретики, эффективность которых со временем снижается, возможно наложение портокавальных анастомозов. Повышение давления в нижней полой вене вследствие ее сдавления увеличенной хвостатой долей печени служит показанием к установке стента. В терминальных стадиях печеночной недостаточности при неэффективности других методов лечения последним методом спасения больного остается трансплантация печени. В остром периоде возможно проведение трансъюгулярного внутripеченочного портокавального шунтирования с помощью стентов [Senzolo M. et al., 2005]. Также в условиях ограниченного по протяженности стеноза применяются баллонная ангиопластика и установка стентов в печеночные вены и нижнюю полую вену.

**Прогноз.** При ранней диагностике этого состояния при поражении на уровне мелких печеночных вен прогноз благоприятный, при обструкции более крупных вен летальность составляет 30%, а при тромбозе основных стволов печеночных вен и нижней полой вены — 69% [Zimmerman M.A. et al., 2006]. При хронической форме продолжительность жизни определяется скоростью развития печеночной недостаточности. В настоящее время суммарная общая 10-летняя выживаемость составляет 75%.

Ниже описаны ключевые положения, касающиеся тромбоза печеночных вен.

*Краткая характеристика тромбоза печеночных вен и его лечение:*

- ◆ клинические проявления разнообразны, для них характерны как фульминантное, острое, подострое, хроническое, так и бессимптомное течения;
- ◆ тромбоз печеночных вен часто ассоциирован с наследственными и приобретенными состояниями гиперкоагуляции, включая генетическую тромбофилию, АФС, эссенциальный тромбоцитоз, пароксизмальную ночную гемоглобинурию;
- ◆ в значительном проценте случаев выявляется мутация JAK2;
- ◆ прогноз значительно улучшается при раннем начале антикоагулянтной терапии.

**Тромбоз яичниковых вен.** Данный вид тромбозов относится к чрезвычайно редкой патологии и встре-

чается практически исключительно в послеродовом периоде. К примеру, в проспективном исследовании A.G. Witlin и соавт. (1995) было показано, что в течение 10 лет лишь у 11 женщин из 77 тыс. в послеродовом периоде развился тромбоз яичниковых вен (0,01%). Интересно, что во всех описанных 11 случаях тромбоз яичниковых вен развивался именно после родоразрешения через естественные родовые пути. Также известны сообщения о развитии тромбоза яичниковых вен у женщин с онкологическими заболеваниями. В любых ситуациях при отсутствии лечения летальность может достигать 50%.

**Клиническая картина.** Ведущие симптомы тромбоза яичниковых вен: боли внизу живота (распространяющиеся в пах), боли при надавливании на область яичников, лихорадка, лейкоцитоз. В большинстве случаев указанные симптомы развиваются на 7–13-й день после родов. Клинически диагноз, который обычно определяют лишь во время или после операции, удается поставить лишь в 15% случаев [Salomon O. et al., 2009]

В 90% случаев тромбоз яичниковой вены наблюдается с правой стороны. Это связано со сдавлением правой яичниковой артерии беременной маткой, что обусловлено физиологической ротацией матки вправо. Кроме того, развитию тромбоза правой яичниковой вены способствует антеградное направление кровотока в ней в послеродовом периоде, тогда как в левой яичниковой вене направление кровотока ретроградное. При беременности диаметр яичниковых вен увеличивается в 3 раза, а кровоток в них усиливается в 60 раз. После родов яичниковые вены спадаются, что приводит к развитию коллапса этих вен и стазу (первый компонент триады Вирхова). Кроме того, после родов в течение 6 нед. сохраняется свойственное для беременности состояние гиперкоагуляции, которое достигает максимума на 4-й день после родоразрешения. Что касается третьего компонента триады Вирхова, то фактором риска тромбоза яичниковой вены служит воспалительный процесс (как местное воспаление в этой области, так и септические процессы).

Редким осложнением яичниковых вен выступает обструкция правого мочеточника. Причина этого осложнения состоит в том, что правая яичниковая вена длиннее левой, поэтому перед впадением в нижнюю полую вену на уровне L4 она пересекает спереди мочеточник, левая же яичниковая вена с мочеточником не перекрещивается.

Наряду с асептическим тромбозом вен яичников, который может наблюдаться во время беременности

и редко в послеродовом периоде, послеродовый тромбоз флебит овариальных вен, сопровождающийся лихорадкой (септический тромбоз флебит тазовых вен), представляет особую форму тромбоз эмболических заболеваний. Его развитию способствуют осложненные роды, бактериальные инфекции и эндометрит.

**Факторы риска.** К ним относятся роды, кесарево сечение, большое число родов в анамнезе, инфекционные осложнения (например, инфицирование стрептококком группы А или В, тромбоз флебиты), болезнь Крона, злокачественные новообразования. Одной из наиболее частых причин тромбоз яичниковых вен отмечается инфицирование стрептококком группы В, как правило, выявляемое во влагалище или эндометрии. Кроме того, к факторам риска развития данной патологии относятся СКВ, АФС, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гипергомоцистеинемия, дефицит РС и PS, ГИТ [Al-toma A. et al., 2003].

По данным исследования *случай-контроль* O. Salomon и соавт. (1999), в 11 из 22 случаев у женщин с тромбозом яичниковых вен были выявлены генетические тромбофилии. Описано возникновение тромбоз яичниковых вен у женщин с АФС [Andre M. et al., 2004].

**Диагностика.** Существенную помощь в диагностике тромбоз яичниковых вен оказывают такие методы исследования, как УЗИ, КТ, МРТ. Так, чувствительность УЗИ, КТ, МРТ составляет 50, 90 и 100%, а их специфичность — 99, 92 и 100% соответственно [Twickler D.M. et al., 1997].

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

К осложнениям относятся распространение тромба на нижнюю полую вену, почечные вены, подвздошные вены; тромбоз эмболия (3–33%), при этом летальность составляет 4%; септические эмболы (потенциально фатальное осложнение) [Bahnon R.R. et al., 1985]; полиорганная недостаточность, острая обструкция мочеточника, увеличение риска инфаркта яичника.

**Лечение.** Ранее в качестве метода лечения тромбоз яичниковых вен применялось лигирование пораженного сосуда или нижней полой вены; пациентке рекомендовался постельный режим. Летальность при такой тактике составляла 15%.

На сегодня предпочтение отдается консервативному ведению с применением антикоагулянтов. Применение антикоагулянтов позволило снизить летальность у пациенток с тромбозом яичниковых вен с 25% (без лечения) до 5% и менее [Al-toma A. et al., 2003]. В остром периоде назначается НМГ, затем на длительное время — непрямые антикоагулянты (минимум 3 мес.). Длительность приема непрямых антикоагулянтов должна определяться на основе выявленных у пациентки дефектов системы гемостаза (в течение года при АФС, неопределенно долго при сочетании АФС с тромбогенными генетическими тромбофилиями (например, гомозиготными формами мутаций FV Leiden, протромбина G20210A). Наряду с антикоагуляцией необходима адекватная антибиотикотерапия. Обычно бывает достаточно курса антибиотикотерапии в течение 7–10 дней. Перед назначением антибиотиков целесообразно взять посев из влагалища, что поможет выявить наличие стрептококковой инфекции. Если эти методы не дают результата, необходима хирургическая санация очага сепсиса.

По последним данным, применение НМГ считается эффективным методом лечения тромбоз яичниковых вен [Beigi R.H. et al., 2004]. Есть сведения об успешном применении тромболитической терапии. Оперативное лечение (установка кава-фильтра, чрескожная эмболизация яичниковой вены под УЗИ-контролем, лигирование яичниковой вены) возможно лишь при противопоказаниях к назначению антикоагулянтов, рецидивирующих ТЭЛА (несмотря на лечение), наличие флотирующего тромба.

**Основная клиническая характеристика тромбоз яичниковых вен:**

- ◆ лихорадка, правосторонняя боль в животе, лейкоцитоз, сохранение симптомов, несмотря на антибактериальную терапию;
- ◆ частое осложнение септического тромбоз флебита;
- ◆ наиболее частое развитие тромбоз яичниковой вены в послеродовом периоде.

**Мезентериальный тромбоз.** Тромбоз мезентериальных вен обнаруживается значительно реже, чем тромбоз в системе мезентериальных артерий, и существенно отличается по своим проявлениям. Хотя данная патология и редко встречается в общей популяции (0,06% случаев госпитализации в хирургический стационар), она занимает 3-е место после ТЭЛА и тромбоз нижних конечностей.

Артериальный тромбоз обычно развивается у пожилых пациентов, нередко страдающих артериальной гипертензией и сахарным диабетом, проявляется



симптомами острого живота и фюльминантным развитием ишемии и некроза органов брюшной полости, кровоснабжаемых системой верхней и нижней брыжеечной артерии. Клинические симптомы же тромбоза верхней и нижней брыжеечной артерии обычно носят подострый характер и нарастают постепенно.

Точная диагностика тромбоза мезентериальных вен стала осуществима только после внедрения КТ и МРТ с контрастированием. При этом видна расширенная вена с дефектом контрастирования, возможно выявление утолщенной и отеочной стенки кишки. Одновременно в 65–70% случаев обнаруживается тромбоз внепеченочного отдела воротной вены [Martinelli I., de Stefano V, 2010].

*Патогенез.* Первые предположения о патогенезе были выдвинуты еще в 1985 г., когда Delatouг в журнале «Анналы хирургии» описал фатальный случай тромбоза мезентериальных вен после плановой спленэктомии у пациента с миелопролиферативным заболеванием, а Elliot сообщил об успешно проведенной резекции кишечника у больного с мезентериальным тромбозом, при этом интраоперационно автор обнаружил билатеральный тромбоз бедренных артерий и тромбоз воротной вены. На основании этих описаний был сделан вывод о том, что тромбоз мезентериальных вен может развиваться на фоне исходно имеющегося состояния гиперкоагуляции.

Несмотря на крайне редкую частоту встречаемости в общей популяции, риск тромбоза мезентериальных вен возрастает более чем в 100 раз при дефиците естественных антикоагулянтов. По данным V. de Stefano. и соавт. (1994), тромбоз мезентериальных вен развивается у больных с дефицитами АТ III (10% случаев), РС (6%) и PS (4%).

По данным J. Pabinger и B. Schneider (1996), у 80% пациентов с тромбозом мезентериальных вен и тромбофилией возникают ТЭЛА или ТГВ. По данным других исследователей, протромботический статус удалось подтвердить у 80% больных с тромбозом мезентериальных вен, при этом мутация FV Leiden обнаруживалась у 18–25%, мутация протромбина G20210A — у 25–45%, более чем в 1/3 случаев выявлялись комбинированные дефекты системы гемостаза [Amitrano L. et al., 2001; Ađaođlu N. et al., 2003].

В описанной серии случаев тромбофилию наблюдали у 67% пациентов с тромбозом мезентериальных вен. При этом провоцирующими факторами стали оперативное вмешательство у 25% пациентов, онкологическое заболевание — у 24% и прием оральных контрацептивов — в 6% случаев [Martinelli I., de Stefano V., 2010].

Также в качестве факторов риска тромбоза мезентериальных вен описывают наличие таких фоновых факторов, как цирроз печени, опухоли сердца и органов брюшной полости, перитонит, травмы живота, абдоминальные хирургические вмешательства. Синергический эффект исходно имеющегося состояния гиперкоагуляции, обусловленного тромбофилией, и внешних провоцирующих факторов — типичные условия для развития тромбоза. Так, описаны случаи развития тромбоза мезентериальных вен у пациентов после колоноскопии и полипэктомии у пациентов с АФС, которым перед проведением процедуры была отменена постоянная антикоагулянтная терапия.

*Клиническая картина.* В связи со смазанностью клинической картины и постепенным нарастанием симптомов диагностика тромбоза мезентериальных вен представляет собой сложную задачу. Нередко симптомы развиваются в течение от нескольких дней до нескольких недель. Специфических проб или симптомов, позволяющих установить этот диагноз, нет.

*Диагностика.* Результаты физикального обследования на начальных стадиях остаются непримечательными. При этом интенсивность жалоб не соответствует результатам объективного осмотра. В отличие от других абдоминальных катастроф, функция кишечника длительное время сохраняется.

По данным лабораторных исследований выявляется лейкоцитоз (15–30 тыс./мкл). Повышение уровня лактата, хотя и не является специфичным, может натолкнуть на мысль о наличии ишемии. Контроль уровней лактата в динамике может быть полезным для динамического наблюдения у таких пациентов. Постепенно трансмуральная ишемия приводит к возникновению кишечного кровотечения, перфорации и перитонита. Симптомы острого живота появляются только после развития ишемического инфаркта кишечника, который формируется при естественном течении болезни через 10–20 дней после возникновения симптомов.

Результаты обзорной рентгенограммы органов брюшной полости обычно непримечательны. С 90% точностью диагноз устанавливают с помощью КТ-ангиографии и МРТ с контрастированием, а также доплерометрического исследования.

Интраоперационно выявляется отеочность стенок кишечника, но без выраженных гангренозных изменений, как это бывает при тромбозе брыжеечных артерий. Пульсация брыжеечных артерий сохранена. При наличии инфарктов и ишемии демаркационная зона в отличие от артериального тромбоза четко не

выражена. При гистологическом исследовании резецированных частей кишечника выявляются выраженная гиперемия и кровоизлияния. Выраженность инфарктных изменений зависит от продолжительности ишемии.

*Лечение.* Хирургическое вмешательство при тромбозе мезентериальных вен показано только в случае перитонита и явных признаках инфаркта кишечника. Признаки утолщения и отека стенок кишечника, выявляемые при помощи визуализирующих методов диагностики, не обязательно подразумевают наличие инфаркта, а при данной патологии практически свидетельствуют о наличии застойных явлений.

Что касается диагностики и динамического наблюдения, то в настоящее время у пациентов с тромбозом мезентериальных вен визуализирующие методики сменили хирургический метод. Симптоматическая терапия включает установку назогастрального зонда и декомпрессию кишечника, назначение эмпирической антибактериальной терапии широкого спектра действия, коррекцию водно-электролитного баланса и контроль болевого синдрома.

После установления диагноза необходимо незамедлительно начать массивную антикоагулянтную терапию даже у пациентов с активным желудочно-кишечным кровотечением при условии стабильности гемодинамики. Эффективно использование системной тромболитической терапии.

Правильно подобранная антикоагулянтная терапия позволяет значительно снизить летальность у пациентов с тромбозом мезентериальных вен. Так, смертность больных при естественном течении данного заболевания составляет 95%, до внедрения антикоагулянтной терапии (по данным описаний серий случаев, полученных из хирургических стационаров) — 65%, при интраоперационном установлении диагноза и последующем назначении антикоагулянтной терапии — 35%, раннем установлении диагноза при помощи визуализирующих методик у пациентов, получающих адекватную антикоагулянтную терапию и не имеющих показаний к операции, — 10% [Bergqvist D., Svensson P.J., 2010]. При проведении антикоагулянтной терапии, которая в настоящее время рассматривается как золотой стандарт терапии мезентериального тромбоза, частота реканализаций достигает 80% [Kumar S. et al., 2001].

Тромбоз мезентериальных вен ассоциируется с высокой частотой рецидивов, которые обычно развиваются в течение 30 дней после первичного возникновения симптомов и обычно поражают зону анасто-

моза после хирургического вмешательства [Kumar S. et al., 2001]. Это еще раз подтверждает необходимость раннего назначения адекватной антикоагулянтной терапии у таких пациентов.

По данным недавнего когортного исследования, риск рецидива тромбоза мезентериальных вен при условии проведения вторичной профилактики пероральными антикоагулянтами низкий, однако резко возрастает после ее отмены (средний период наблюдения 12 мес., от 5 дней до 45 мес.) [Dentali F. et al., 2009]. Учитывая то, что тромбоз мезентериальных вен характеризуется высоким риском рецидивов, часто развивается у пациентов с тромбофилическими состояниями, т.е. у пациентов с перманентной гиперкоагуляцией, и ассоциируется с последующим возникновением тромбозов других локализаций, многие клиницисты отдают предпочтение назначению пожизненной антикоагулянтной терапии варфарином (МНО 2,0–3,0) у таких больных.

*Основная клиническая характеристика тромбоза мезентериальных вен и его лечение:*

- ◆ постепенно нарастающая боль в животе без четкой локализации;
- ◆ не соответствующая результатам осмотра выраженность болевого синдрома;
- ◆ возникающие редко тяжелые желудочно-кишечные кровотечения;
- ◆ выявление генетической или приобретенной тромбофилии у 80% пациентов;
- ◆ основное значение в лечении тромбоза мезентериальных вен имеет антикоагулянтная терапия, хирургическое лечение показано только при развитии инфаркта кишечника.

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

Тромбоз селезеночной вены описан при всех вариантах состояния гиперкоагуляции, как наследственно обусловленных, так и приобретенных. Наибольшая частота этого осложнения регистрируется у пациентов с панкреатитом и раком поджелудочной железы. Тромбоз селезеночной вены описан после травм

брюшной полости, после спленэктомии, особенно у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, а также у пациентов с иммунной тромбоцитопенической пурпурой, что можно пояснить взаимосвязью этой патологии с АФС.

*Клиническая картина и диагностика.* Одно из наиболее частых проявлений хронического тромбоза селезеночной вены — кровотечение из варикозно расширенных вен желудка и пищевода. Варикозное расширение вен гастроэзофагеальной зоны наблюдается у 17–55% таких пациентов [Weber S.M., Rikkers L.F., 2003]. При выявлении этой патологии у пациентов с нормальной функцией печени и с изолированной спленомегалией необходимо заподозрить тромбоз селезеночной вены. Диагноз наиболее часто устанавливается при помощи КТ и МРТ, а также доплерографии.

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

*Основная клиническая характеристика тромбоза селезеночной вены и его лечение:*

- ◆ частые симптомы: умеренно выраженная боль в животе без четкой локализации, вновь возникающая спленомегалия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода;
- ◆ редкий симптом: выраженная цитопения;
- ◆ гепатомегалия обычно не развивается, функция печени не страдает;
- ◆ наиболее часто тромбоз селезеночной вены ассоциирован с оперативными вмешательствами, опухолевыми или воспалительными заболеваниями органов брюшной полости, состояниями гиперкоагуляции.

**Тромбоз воротной вены.** Впервые был описан Balfour и Stewart в 1869 г. Тромбоз воротной вены классифицируют на тромбоз внутриселезеночного и внепеченочного отдела воротной вены. Чаще всего данная патология развивается на фоне цирроза или

злокачественных опухолей печени, но может возникать и у лиц, не страдающих заболеваниями печени.

Тромбоз воротной вены считается одной из ведущих причин формирования портальной гипертензии и кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. Варикозное расширение вен пищевода может обнаруживаться уже через 1 мес. после тромбоза. У ряда пациентов развиваются спленомегалия и панцитопения. В результате обструкции воротной вены от двух третей до 75% печеночной массы лишается кровоснабжения. Компенсаторно наблюдаются дилатация печеночной артерии и развитие венозных коллатералей в обход обструкции в течение нескольких дней или недель. Функция печени при этом обычно не страдает. Тромбозу воротной вены часто сопутствует так называемая портальная билиопатия, которая обусловлена избыточной внешней компрессией на стенки желчных протоков и их ишемией.

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

С современной точки зрения, основной причиной тромбоза воротной вены считается наличие состояния гиперкоагуляции и портальной гипертензии. Состояние гиперкоагуляции может усугубляться на фоне воспаления, инфекций, при наличии злокачественных опухолей. В качестве частых провоцирующих факторов тромбоза воротной вены описывают панкреатит, рак поджелудочной железы, перитонит, операции на органах брюшной полости. Недавние исследования показали, что в 60–70% случаев тромбозов воротной вены, которые рассматривались как идиопатические, обнаруживается тромбофилическое состояние. Это делает обязательным обследование на тромбофилию у пациентов с тромбозом воротной вены, особенно у больных, не страдающих заболеваниями печени, воспалительными процессами или злокачественными опухолями.

Результаты недавних работ свидетельствуют о том, что тромбофилия выступает важным провоцирующим фактором не только так называемых идиопатических

тических тромбозов воротной вены, но и тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени, что свидетельствует о необходимости детальной оценки системы гемостаза у таких пациентов. В одном из исследований частота выявления мутаций FV Leiden и протромбина G20210A у пациентов с циррозом печени и тромбозов воротной вены составила 13 и 35%, а у пациентов с циррозом печени, но без тромбоза — только 8 и 2,5% соответственно. По данным Н. El-Karaksy и соавт. (2004), тромбофилия была выявлена у 62% детей с тромбозами воротной вены, при этом наиболее часто обнаруживались мутация FV Leiden (30%), дефицит PC (28%) и мутация протромбина G20210A (15%). Снижение уровней естественных антикоагулянтов (AT III, PC, PS) может быть вторичным феноменом, связанным с нарушением нормального функционирования печени у таких больных, особенно при выявлении одновременно снижения этих факторов.

Кроме того, подобно тромбозу селезеночной вены, тромбоз воротной вены может быть первым проявлением оккультного миелопролиферативного заболевания. Так, латентные миелопролиферативные заболевания были выявлены у 58% пациентов с идиопатическим тромбозом воротной вены, что делает обязательным обследование на мутацию JAK2 у пациентов с идиопатическим тромбозом воротной вены. При выполнении спленэктомии по поводу миелопролиферативного заболевания тромбозы селезеночной вены, воротной вены, мезентериальных вен развиваются приблизительно у 30% пациентов. Таким образом, при выполнении спленэктомии у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями или при наличии другого известного состояния гиперкоагуляции необходима антитромботическая профилактика.

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

**Лечение.** Вопрос об антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом воротной вены вызывает многочисленные споры у специалистов. Прежде всего это обусловлено зыбким балансом между риском

ретромбоза, в том числе развития тромбозов других локализаций (особенно в условиях перманентного состояния гиперкоагуляции, в частности обусловленного тромбофилией), и риском кровотечений на фоне варикозно расширенных вен пищевода, которые часто обнаруживаются у таких больных, а также на фоне дефектов синтеза факторов свертывания крови у пациентов с нарушенной функцией печени.

После расширения знаний о роли тромбофилии в патогенезе тромбоза воротной вены антикоагулянтная терапия стала приобретать все большую привлекательность, особенно если удастся диагностировать тромбоз воротной вены в острой фазе и у больных с идиопатическим тромбозом воротной вены, у пациентов с нормальной функцией печени. У таких больных назначение антикоагулянтной терапии позволяет не только способствовать реканализации уже сформировавшегося тромба, но и предотвратить дальнейшее распространение тромбоза на селезеночную вену и мезентериальные вены. Так, по данным С.Л. Sheep и соавт. (2000), разрешение тромбоза воротной вены наблюдалось у 5 из 9 больных при применении гепаринотерапии с последующим переходом на пероральные антикоагулянты. Однако частота реканализаций высокая только в условиях острого тромбоза. К примеру, при назначении антикоагулянтной терапии в течение первой недели после развития тромбоза частота реканализации составила 69%, а при начале терапии в течение второй недели после возникновения тромбоза — только 25%. Данные, полученные при анализе небольших серий случаев, свидетельствуют об эффективности тромболитической терапии у таких больных.

Более спорным считается назначение антикоагулянтной терапии у больных с хроническим тромбозом воротных вен. По данным ретроспективного исследования R. Rajani и соавт. (2010), антикоагулянтная терапия проводилась у 65% пациентов, при этом различий в общей выживаемости по сравнению с пациентами, не получавшими антикоагулянтную терапию, достигнуто не было.

Антикоагулянтная терапия абсолютно показана у пациентов с хронической портальной гипертензией после проведения шунтирующих операций, особенно при наличии фоновой гиперкоагуляции, так как прогноз у таких больных зависит в дальнейшем от проходимости шунтов. Опасения вызывает назначение антикоагулянтной терапии при наличии варикозно расширенных вен пищевода. Однако с учетом того, что антикоагулянтная терапия действует на ведущее

звено патогенеза тромбоза, парадоксально, но у таких пациентов в условиях проведения антикоагулянтной терапии сообщается даже о лучшем контроле кровотечений.

Ряд специалистов свидетельствуют в пользу назначения длительной антикоагулянтной терапии варфарином (МНО 2,0–3,0) у пациентов с варикозным расширением вен пищевода на фоне хронической портальной гипертензии, обусловленной тромбозом воротной вены, в качестве единственной причины которой выявляется только перманентное состояние гиперкоагуляции. У таких пациентов описаны случаи реканализации воротной вены и уменьшения выраженности портальной гипертензии на фоне длительной антикоагулянтной терапии.

Данные относительно тактики ведения больных циррозом печени, у которых случайно выявили тромбоз воротной вены, ограничены. Результаты исследования с участием 39 пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены показали, что у 12 человек с частичной реканализацией, которые получали длительную терапию НМГ, у 7% произошла полная реканализация, при этом случаев кровотечений описано не было. У пациентов с циррозом печени, нарушением функции печени, что неизбежно сопровождается дефицитом факторов свертывания крови, варикозным расширением вен пищевода и хроническим тромбозом в системе воротной вены назначение антикоагулянтной терапии считается наиболее рискованным и спорным.

*Основная клиническая характеристика тромбоза воротной вены и его лечение:*

- ♦ часто развивается безболезненная спленомегалия и асцит;
- ♦ при тромбозе внепеченочных отделов воротной вены функция печени обычно не страдает;
- ♦ часто развивается варикозное расширение вен пищевода и желудка;
- ♦ антикоагулянтная терапия показана у пациентов с тромбофилическими состояниями;
- ♦ вопрос о назначении антикоагулянтной терапии при наличии цирроза печени остается крайне сложным и открытым до сих пор.

**Тромбоз почечной вены.** Взаимосвязь тромбоза почечной вены с заболеваниями почек, в частности, с нефротическим синдромом, известна с 1840 г. и описана в монографии Р. Рауер. Позднее было показано, что состояние гиперкоагуляции, обусловленное нефротическим синдромом, ставит пациента под угрозу развития не только тромбоза почечных вен, но и тромбозов других локализаций, в том числе ТЭЛА.

*Патогенез и этиология.* Механизмы формирования состояния гиперкоагуляции в условиях нефротического синдрома включают приобретенный дефицит АТ III, обусловленный его потерями с мочой. Дефицит этого низкомолекулярного плазменного белка усугубляется параллельно со степенью микроальбуминурии. Кроме того, в условиях нефротического синдрома происходят, с одной стороны, потеря важнейшего антикоагулянтного белка PS с мочой, а с другой — снижение его свободных концентраций в плазме крови, что обусловлено повышением уровня С4b — белка, который циркулирует в плазме крови и связывает PS.

Важно отметить, что среди ведущих причин развития нефротического синдрома выделяют АФС, что свидетельствует о наличии разнообразных механизмов формирования состояния хронической гиперкоагуляции в условиях этой патологии почек.

Тромбоз почечных вен также описан у новорожденных. Наиболее частыми факторами риска при этом служат глубокая недоношенность, дегидратация, сахарный диабет у матери [Kuhle S. et al., 2004]. К одной же из ведущих причин развития тромбоза почечных вен у новорожденных относят тромбофилию. Так, последняя у новорожденных с тромбозом почечной вены выявляется приблизительно в 11 раз чаще по сравнению с контролем [Heller C. et al., 2000]. У новорожденных, у которых тромбоз почечной вены развился во внутриутробном периоде, была обнаружена высокая частота мутации FV Leiden [Zigman A. et al., 2000].

*Клиническая картина.* Классические симптомы острого тромбоза почечной вены — острая односторонняя боль в поясничной области, гематурия и внезапное ухудшение функции почек — составляют только 10–20%. В большинстве случаев постепенно прогрессирует почечная недостаточность, нарастает выраженность протеинурии и отеки при отсутствии болевого синдрома и гематурии. С развитием диагностических методик стало очевидным, что тромбоз почечных вен — гораздо более частая патология, чем было принято полагать ранее. Так, данный тромбоз выявляется у 30–50% пациентов с нефротическим синдромом [Harris R.S., Ismail N., 1994]. Тромбоз почечной вены описан в качестве одной из главных причин отторжения трансплантированной почки, при этом были высказаны предположения о потенциальной роли тромбофилии в развитии этого осложнения. Кроме того, острый тромбоз почечной вены может возникнуть вследствие травм живота. Тромбоз

почечной вены, сопровождающийся резким ухудшением функции почек, описан как следствие миграции кава-фильтра по нижней полой вене в супраренальный сегмент.

Важно отметить, что персистирующее состояние гиперкоагуляции, на фоне которого в большинстве случаев развивается тромбоз селезеночной вены, ставит пациента под угрозу развития тромбозов и других локализаций. Так, у 20–30% с тромбозом почечной вены одновременно диагностируется и ТЭЛА, причем только у 5% пациентов проявляются клинические симптомы [Harris R.C., Ismail N., 1994]. В 2002 г. Y. Etoh и соавт. опубликовали свои наблюдения за несколькими пациентами с нефротическим синдромом, у которых развились множественные тромбозы различных локализаций, в том числе тромбоз почечной, воротной и селезеночной вены.

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

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

*Основная клиническая характеристика тромбоза почечной вены:*

- ◆ классическая триада симптомов, включающая острую боль в поясничной области, гематурию

и внезапное ухудшение функции почек, наблюдается редко;

- ◆ наиболее часто тромбоз почечной вены проявляется резким прогрессированием почечной недостаточности и периферическими отеками;
- ◆ основным фактором риска считается нефротический синдром, в особенности связанный с гломерулонефритом, который с высокой частотой ассоциирован с АФС;
- ◆ примерно у 30% пациентов одновременно выявляются тромбозы других локализаций.

**Тромбоз вен и артерий сетчатки.** Тромбоз вен сетчатки подразделяют на тромбозы периферических вен и центральной вены сетчатки.

*Тромбоз периферических вен сетчатки* занимает 2-е место среди сосудистых патологий сетчатки после диабетической ретинопатии и развивается с частотой 0,6–1,1% [Klein R. et al., 2000]. Развитие тромбоза периферических вен сетчатки в основном происходит в местах артериовенозного перекреста, в которых вена может подвергаться компрессии за счет ригидных, склерозированных артерий. В результате эндотелий вены оказывается поврежденным, что предрасполагает к развитию тромбоза.

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

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

Распространенность окклюзии центральной артерии сетчатки развивается в общей популяции с частотой

0,85 на 100 тыс. Эта патология обычно регистрируется у пожилых пациентов. В большинстве случаев в качестве причин окклюзии центральной артерии сетчатки называют кровоизлияния в атеросклеротическую бляшку, внутрипросветные тромбы, кардиальные или каротидные эмболы, васкулит и вазоспазм.

**Патогенез.** Новая эра в изучении патогенеза тромбоза вен и артерий сетчатки началась с 1990-х годов, когда впервые была выдвинута концепция о роли приобретенных и наследственных тромбофилических состояний. По данным одного из исследований, АФА были выявлены у 43% пациентов с окклюзией вен сетчатки по сравнению с 3% в общей популяции [Glueck C.J. et al., 1999]. По другим данным, частота обнаружения лабораторных признаков АФС у пациентов с тромбозом вен сетчатки достигает 50% [Abu el-Asrar A.M. et al., 1996–1997].

Еще один вариант приобретенной тромбофилии — гипергомоцистеинемия — также занимает ключевую позицию среди причин развития как артериальных, так и венозных тромбозов сетчатки. В недавнем исследовании отношение шансов для развития тромбоза вен сетчатки при гипергомоцистеинемии составило 8,9, и этот показатель был самым большим по сравнению с другими изученными тромбофилическими состояниями [Janssen M.C., 2005]. Что касается генетической тромбофилии, ряд исследований свидетельствует о повышении риска окклюзии вен сетчатки в 2–8 раз при наличии мутации FV Leiden, хотя в других исследованиях эта взаимосвязь подтверждена не была [Glueck C.J. et al., 1999; Weger M., Rikkers L.F., 2003].

В недавнем проспективном исследовании среди пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки были выявлены мутация FV Leiden (8% случаев), повышенный уровень фактора VIII (30%), дефицит АТ III (13%), гипергомоцистеинемия (13%). У пациентов с тромбозом центральной артерии сетчатки обнаружены положительный волчаночный антикоагулянт (44% случаев), гипергомоцистеинемия (22%), дефицит РС (5%) [Glueck C.J., Wang P., 2009].

Важно отметить, что в случае венозных тромбозов сетчатки, в отличие от венозных тромбозов других локализаций, важнейшую роль в патогенезе играют типичные факторы риска артериальных тромбозов. Это связано с уникальной анатомией глазного дна, когда артерии и вены проходят в непосредственной близости друг от друга, и изменения стенок артерий, обусловленные атеросклерозом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, могут непосредственно сказаться на состоянии вен.

Таким образом, типичные факторы риска артериальных тромбозов могут иметь ведущее значение для развития тромбоза вен сетчатки или как минимум действовать синергично с описанными хроническими состояниями гиперкоагуляции.

**Тромбозы вен верхних конечностей.** Частота тромбозов верхних конечностей составляет 0,04–1 на 10 тыс. и продолжает постоянно увеличиваться, что, с одной стороны, обусловлено улучшением методов диагностики этой патологии, а с другой — связано с широким распространением различных внутрисосудистых катетеров и устройств [Kucher N., 2011].

В понятие тромбоза вен верхних конечностей входят тромбозы поверхностных и глубоких вен плеча и предплечья, подмышечной, подключичной, яремных и верхней полой вены.

Самой частой причиной тромбоза верхних конечностей считается интенсивная физическая нагрузка, что объясняет в 2 раза большую частоту этой патологии у мужчин по сравнению с женщинами. У ряда таких пациентов при венографии выявляются анатомические аномалии хода вен верхних конечностей, например, вена может проходить под первым ребром или под лестничной мышцей. В 20–40% тромбоз верхних конечностей развивается без явных провоцирующих факторов — так называемые первичные тромбозы вен верхних конечностей.

Высокая частота тромбозов глубоких вен верхних конечностей регистрируется на фоне синдрома гиперстимуляции яичников. В настоящее время отмечается значительный рост частоты тромбозов этой локализации в связи с большой частотой проведения процедур ЭКО [Avecillas J.F. et al., 2004]. Интересно, что синдром гиперстимуляции яичников в большей степени ассоциирован с тромбозами вен именно верхних конечностей, а не «типичными» тромбозами глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА. Причина такого явления пока остается неизвестной.

В случае идиопатического тромбоза всегда следует исключать злокачественные новообразования. По данным одного из исследований, у 25% таких пациентов в течение последующего года выявлялась злокачественная опухоль [Joffe H.V., Goldhaber S.Z., 2002].

В качестве важнейшего патогенетического механизма тромбозов вен верхних конечностей называют приобретенные и наследственные тромбофилии, однако их взаимосвязь с тромбозом вен верхних конечностей изучена гораздо меньше и менее очевидна, чем для тромбозов глубоких вен нижних конечностей. Так, В. Linnemann и соавт. (2009) по крайней мере



одно тромбофилическое состояние выявили у 35% пациентов с тромбозами глубоких вен верхней конечности и у 55% пациентов с ТГВ нижних конечностей. По другим данным, тромбофилию обнаружили у 61% пациентов с тромбозом глубоких вен верхних конечностей, включая мутацию FV Leiden (12,9%), мутацию протромбина G20210A (20%) и гипергомоцистеинемию (16%) [Martinelli I. et al., 2004]. По сведениям F.W. Leebeek и соавт. (2001), взаимосвязь между тромбозом вен верхних конечностей и мутацией FV Leiden и протромбина G20210A установлена не была.

*Основная клиническая характеристика тромбоза вен верхних конечностей и его лечение:*

- ◆ характерные симптомы включают односторонний отек руки, грудной стенки, лица;
- ◆ ассоциирован с меньшим риском ТЭЛА по сравнению с тромбозом вен нижних конечностей;
- ◆ к наиболее частым причинам развития относят синдром гиперстимуляции яичников, наличие постоянного венозного катетера, интенсивную физическую нагрузку, аномалии строения костной и мышечной системы, нарушающие отток крови от верхней конечности;
- ◆ основную роль в лечении этого состояния играет антикоагулянтная терапия.

**Надпочечники.** В настоящее время кровоизлияние в надпочечники рассматривается исключительно как следствие тромбоза надпочечниковых вен. Уникальная анатомия кровоснабжения надпочечников, характеризующаяся обильным артериальным кровоснабжением при возможности оттока только по одной вене, создает условия для образования так называемой «сосудистой дамбы». Тромбоз приводит к развитию инфаркта с последующим кровоизлиянием в этот хорошо кровоснабжаемый орган.

*Клиническая картина.* Тромбоз вен надпочечников наиболее часто развивается в стрессовых ситуациях и с очень высокой частотой ассоциируется с АФС, ГИТ и фульминантной пурпурой [Espinosa G., 2003]. Недостаточность надпочечников — наиболее распространенная патология, сопровождающая АФС. Так, у 10–26% пациентов с КАФС развивается надпочечниковая недостаточность, которая в  $\frac{1}{3}$  случаев проявляется как первый симптом этого тяжелейшего осложнения АФС.

Клинические симптомы кровоизлияния в надпочечники включают умеренно выраженную боль в животе и спине без четкой локализации, гипотензию (при которой часто необходимо использовать вазо-

прессоры), утомляемость, слабость, возникновение симптомов болезни Аддисона.

*Диагностика.* В условиях острой ситуации гормональные исследования не имеют диагностического значения. Диагноз помогает установить КТ, которая выявляет увеличение надпочечников и кровоизлияния в них.

*Лечение.* Ключевую роль в терапии этого состояния играют минералокортикоиды. Несмотря на наличие вторичного кровоизлияния в надпочечники, в данном случае обоснованна антикоагулянтная терапия, особенно если у пациента подтверждено состояние гиперкоагуляции. Необходимо отметить, что тромбоз надпочечниковых вен считается одним из частых тромботических осложнений у пациентов с АФС, поэтому для клиницистов важно знать симптомы этого состояния и быть готовыми к его развитию.

*Основная клиническая характеристика инфаркта надпочечников и его лечение:*

- ◆ типичная клиническая картина: умеренно выраженная боль в животе или односторонняя боль в поясничной области без четкой локализации, гипотензия, при которой необходимо применить вазопрессоры, наличие стрессовой ситуации;
- ◆ частая ассоциация с АФС и ГИТ;
- ◆ оценка гормональной функции надпочечников в острый период не имеет диагностического значения;
- ◆ основные методы лечения включают заместительную и антикоагулянтную терапию даже в условиях выраженного кровоизлияния в надпочечники.

Подводя итоги, напомним, что тромбозы редких локализаций развиваются наиболее часто у лиц с наследственными дефектами гемостаза. Возникновению тромбозов редких локализаций в основном сопутствуют приобретенные аномалии гемостаза (АФС, гиперкоагуляция на фоне беременности, прием ОК), онкологические заболевания. При выявлении тромбоза редких локализаций необходим скрининг на наличие наследственных форм тромбофилии и АФС, а также своевременное назначение антикоагулянтной терапии. Анализ на генетические и приобретенные аномалии гемостаза позволяет выделить группу пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии и обязательной антикоагулянтной профилактике в ситуациях, связанных с высоким риском тромбоземболических осложнений (беременность, оперативные вмешательства).

## Литература

### К разделу 23.1

Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy / American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> ed.) // Chest. — 2008. — V. 133 (6). — P. 844–886.

Bazzan M., Tamponi G., Schinco P. et al. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia // Ann. Hematol. — 1999. — V. 78 (12). — P. 539–543.

Carlin A.J., Farquharson R.G., Quenby S.M. et al. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control // Hum. Reprod. — 2004. — V. 19 (5). — P. 1211–1214.

Chan W.S. Venous thromboembolism in pregnancy // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. — 2010. — V. 8 (12). — P. 1731–1740.

Coomarasamy A., Honest H., Papaioannou S. et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review // Obstet. Gynecol. — 2003. — V. 101 (6). — P. 1319–1332.

Dentali F., Crowther M., Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis // Blood. — 2006. — V. 107 (7). — P. 2766–2773.

Dentali F., Gianni M., Crowther M.A. et al. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review // Blood. — 2006. — V. 108 (4). — P. 1129–1134.

Dentali F., Squizzato A., Gianni M. et al. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature // Thromb. Haemost. — 2010. — V. 104 (5). — P. 1055–1062.

Deschiens M.A., Conard J., Horellou M.H. et al. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis // Stroke. — 1996. — V. 27 (10). — P. 1724–1730.

De Veber G. In pursuit of evidence-based treatments for paediatric stroke: the UK and Chest guidelines // Lancet. Neurol. — 2005. — V. 4 (7). — P. 432–436.

Empson M., Lassere M., Craig J. et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — V. (2). — P. 2859.

Ferro J.M., Canhão P., Stam J. et al. ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) // Stroke. — 2004. — V. 35 (3). — P. 664–670.

Ferro J.M., Crassard I., Coutinho J.M. et al. Second International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT 2) Investigators. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data // Stroke. — 2011. — V. 42 (10). — P. 2825–2831.

Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy // Blood. — 2005. — V. 106 (2). — P. 401–407.

Hills F.A., Abrahams V.M., González-Timón B. et al. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast // Mol. Hum. Reprod. — 2006. — V. 12 (4). — P. 237–243.

Jaigobin C., Silver F.L. Stroke and pregnancy // Stroke. — 2000. — V. 31 (12). — P. 2948–2951.

James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G. et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium // Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 106 (3). — P. 509–516.

Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis. — Elsevier Science, 2002. — 617 p.

Marongiu F., Tosetto A., Palareti G. Special indications for vitamin K antagonists: a review // Intern. Emerg. Med. — 2012. — V. 7 (1). — P. 21–25.

Martinelli I., Battaglioli T., Pedotti P. et al. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis // Blood. — 2003. — V. 102 (4). — P. 1363–1366.

Martinelli I., Bucciarelli P., Passamonti S.M. et al. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis // Circulation. — 2010. — V. 121 (25). — P. 2740–2746.

Martinelli I., Franchini M., Mannucci P.M. How I treat rare venous thrombosis // Blood. — 2008. — V. 112 (13). — P. 4818–4823.

Martinelli I., Landi G., Merati G. et al. Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis // Thromb. Haemost. — 1996. — V. 75 (3). — P. 393–394.

Martinelli I., Sacchi E., Landi G. et al. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives // New Engl. J. Med. — 1998. — V. 338 (25). — P. 1793–1797.

Martinelli I. Cerebral vein thrombosis // Thromb. Res. — 2013. — V. 131 (1). — P. 51–54.

Mello G., Parretti E., Fatini C. et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women // Hypertension. — 2005. — V. 45 (1). — P. 86–91.

Passamonti S.M., Biguzzi E., Cazzola M. et al. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* — 2012. — V. 10 (6). — P. 998–1003.

Sanson B.J., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review // *Thromb. Haemost.* — 1999. — V. 81 (5). — P. 668–672.

Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses // *New Engl. J. Med.* — 2005. — V. 352 (17). — P. 1791–1798.

Voetsch B., Damasceno B.P., Camargo E.C. et al. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults // *Thromb. Haemost.* — 2000. — V. 83 (2). — P. 229–233.

Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia // *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.* — 2007. — V. 21 (4). — P. 589–607.

### К разделу 23.2

Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук-во: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 864 с.

Abu el-Asrar A.M., al-Momen A.K., al-Amro S. et al. Prothrombotic states associated with retinal venous occlusion in young adults // *Int. Ophthalmol.* — 1996–1997. — V. 20 (4). — P. 197–204.

Agaoglu N., Mustafa N.A., Türkyilmaz S. Prothrombotic disorders in patients with mesenteric vein thrombosis // *J. Invest. Surg.* — 2003. — V. 16 (5). — P. 299–304.

Al-toma A., Heggelman B.G., Kramer M.H. Postpartum ovarian vein thrombosis: report of a case and review of literature // *Neth. J. Med.* — 2003. — V. 61 (10). — P. 334–336.

Amitrano L., Guardascione M.A., Scaglione M. et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thrombosis // *Amer. J. Gastroenterol.* — 2007. — V. 102 (11). — P. 2464–2470.

Amitrano L., Brancaccio V., Guardascione M.A. et al. High prevalence of thrombophilic genotypes in patients with acute mesenteric vein thrombosis // *Amer. J. Gastroenterol.* — 2001. — V. 96 (1). — P. 146–149.

Andre M., Delevaux I., Amoura Z. et al. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome // *Arthritis Rheum.* — 2004. — V. 50 (1). — P. 183–186.

Avecillas J.F., Falcone T., Arroliga A.C. Ovarian hyperstimulation syndrome // *Crit. Care Clin.* — 2004. — V. 20 (4). — P. 679–695.

Bahnon R.R., Wendel E.F., Vogelzang R.L. Renal vein thrombosis following puerperal ovarian vein throm-

bophlebitis // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1985. — V. 152 (3). — P. 290–291.

Beigi R.H., Wiensfeld H.C. Enoxaparin for postpartum ovarian vein thrombosis. A case report // *J. Reprod. Med.* — 2004. — V. 49 (1). — P. 55–57.

Bergqvist D., Svensson P.J. Treatment of mesenteric vein thrombosis // *Semin. Vasc. Surg.* — 2010. — V. 23 (1). — P. 65–68.

De Stefano V., Fiorini A., Rossi E. et al. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — V. 5 (4). — P. 708–714.

De Stefano V., Leone G., Mastrangelo S. et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S // *J. Thromb. Haemost.* — 1994. — V. 72 (3). — P. 352–358.

Dentali F., Ageno W., Witt D. et al. WARPED consortium. Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a multi-centre, retrospective cohort study // *J. Thromb. Haemost.* — 2009. — V. 102 (3). — P. 501–504.

Etoh Y., Ohsawa I., Fujita T. et al. Nephrotic syndrome with portal, splenic and renal vein thrombosis // A case report. *Nephron.* — 2002. — V. 92 (3). — P. 680–684.

Glueck C.J., Bell H., Vadlamani L. et al. Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion // *Arch. Ophthalmol.* — 1999. — V. 117 (1). — P. 43–49.

Glueck C.J., Wang P. Ocular vascular thrombotic events: a diagnostic window to familial thrombophilia (compound factor V Leiden and prothrombin gene heterozygosity) and thrombosis // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2009. — V. 15 (1). — P. 12–18.

Harris R.C., Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome // *Amer. J. Kidney Dis.* — 1994. — V. 23 (4). — P. 477–497.

Heller C., Schobess R., Kurnik K. et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors — a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group // *Brit. J. Haematol.* — 2000. — V. 111 (2). — P. 534–539.

Janssen H.L., Meinardi J.R., Vleggaar F.P. et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study // *Blood.* — 2000. — V. 96 (7). — P. 2364–2368.

- Joffe G.M., Aisenbrey G.A., Argubright K.F.* Budd-Chiari syndrome, systemic lupus erythematosus, and secondary antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — V. 106 (5, Pt 2). — P. 1191–1194.
- Joffe H.V., Goldhaber S.Z.* Upper-extremity deep vein thrombosis // *Circulation.* — 2002. — V. 106 (14). — P. 1874–1880.
- Kitchens G.S., Kessler C.M., Konkle B.A.* Consultative hemostasis and thrombosis. — 3<sup>rd</sup> ad. — Elsevier Science., 2013. <http://www.sciencedirect.com>.
- Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M.* Consultative haemostasis and thrombosis. — Elsevier Science, 2002. — P. 617. <http://www.sciencedirect.com>.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al.* The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study // *Trans. Amer. Ophthalmol. Soc.* — 2000. — V. 98. — P. 133–141.
- Kucher N.* Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities // *New Engl. J. Med.* — 2011. — V. 364 (9). — P. 861–869.
- Kuhle S., Massicotte P., Chan A. et al.* A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — V. 92 (4). — P. 729–733.
- Kumar S., Sarr M.G., Kamath P.S.* Mesenteric venous thrombosis // *New Engl. J. Med.* — 2001. — V. 345 (23). — P. 1683–1688.
- Leebeek F.W., Stadhouders N.A., van Stein D. et al.* Hypercoagulability states in upper-extremity deep venous thrombosis // *Amer. J. Hematol.* — 2001. — V. 67 (1). — P. 15–19.
- Linnemann B., Meister F., Schwonberg J. et al.* MAISTHRO registry. Hereditary and acquired thrombophilia in patients with upper extremity deep-vein thrombosis. Results from the MAISTHRO registry // *J. Thromb. Haemost.* — 2008. — V. 100 (3). — P. 440–446.
- Martinelli I., Battaglioli T., Bucciarelli P. et al.* Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities // *Circulation.* — 2004. — V. 110 (5). — P. 566–570.
- Martinelli I., De Stefano V.* Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review // *J. Thromb. Haemost.* — 2010. — V. 103 (6). — P. 1136–1144.
- Menon K.V., Shah V., Kamath P.S.* The Budd-Chiari syndrome // *New Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350 (6). — P. 578–585.
- Pabinger I., Schneider B.* Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft fur Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1996. — V. 16 (6). — P. 742–748.
- Salomon O., Apter S., Shaham D. et al.* Risk factors associated with postpartum ovarian vein thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* — 1999. — V. 82 (3). — P. 1015–1019.
- Senzolo M., Cholongitas E.C., Patch D. et al.* Update on the classification, assessment of prognosis and therapy of Budd-Chiari syndrome // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — V. 2 (4). — P. 182–190.
- Twickler D.M., Setiawan A.T., Evans R.S. et al.* Imaging of puerperal septic thrombophlebitis: prospective comparison of MR-imaging, CT, and sonography // *Amer. J. Roentgenol.* — 1997. — V. 169 (4). — P. 1039–1043.
- Valla D.C.* Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) // *Semin. Liver Dis.* — 2002. — V. 22 (1). — P. 5–14.
- Weber S.M., Rikkers L.F.* Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis // *World. J. Surg.* — 2003. — V. 27 (11). — P. 1271–1274.
- Weger M., Stanger O., Deutschmann H. et al.* The role of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with retinal artery occlusion // *Amer. J. Ophthalmol.* — 2002. — V. 134 (1). — P. 57–61.
- Witlin A.G., Sibai B.M.* Postpartum ovarian vein thrombosis after vaginal delivery: a report of 11 cases // *Obstet. Gynecol.* — 1995. — V. 85 (5 Pt 1). — P. 775–780.
- Zigman A., Yazbeck S., Emil S. et al.* Renal vein thrombosis: a 10-year review // *J. Pediatr. Surg.* — 2000. — V. 35 (11). — P. 1540–1542.
- Zimmerman M.A., Cameron A.M., Ghobrial R.M.* Budd-Chiari syndrome // *Clin. Liver Dis.* — 2006. — V. 10 (2). — P. 259–273.

### 24.1. Общие вопросы

**Венозные тромбозы.** Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА), несмотря на внедрение новых методов профилактики, диагностики и лечения, остаются серьезной проблемой здравоохранения во всем мире

Тромбозы вен нижних конечностей (НК), илеофemorальной области и таза являются весьма распространенными патологическими состояниями с различной степенью выраженности симптомов, высокой вероятностью инвалидизации больных. Наибольшее значение имеют т.н. *эмбологенные* (потенциально опасные в отношении эмболии) тромбозы илеофemorального и илеокавального сегментов нижней полой вены из-за высокого риска возникновения ТЭЛА. В свою очередь, актуальность проблемы ТЭЛА обусловлена тяжестью течения заболевания, высокой частотой инвалидизации больных, высокой летальностью [1, 2, 3, 4]. Распознавание ТЭЛА в ряде случаев вызывает затруднения из-за полиморфизма клинической картины и отсутствия универсального и точного метода диагностики [5].

Венозные тромбозы (ВТ) в настоящее время занимают третье место по встречаемости среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, что составляет 100–200 случаев на 100 тыс. человек [5, 6].

Известно, что венозные тромбозы ежегодно являются причиной смерти около 317 тыс. человек в Европе (из расчета на 454,4 млн населения) [5].

Среди детей ежегодная заболеваемость составляет порядка 53–57 на 100 тыс. госпитализированных [7, 8] и 1,4–4,9 на 100 тыс. всех детей [9, 10].

Также большую группу риска развития тромбозов составляют женщины. Прием оральных контрацептивов официально признан значимым фактором, предрасполагающим к развитию ВТ [11, 12]. ВТ, ассоциированные с беременностью, считаются ведущей причиной материнской смертности. Риск развития осложнений особенно высок в III триместре и в течение 6 недель после родоразрешения [13].

Наиболее часто местом первичной локализации тромбов нижних конечностей являются мышечные (глубокие) ветви вен голени, т.е. ниже уровня коленного сустава (81%). Помимо случаев спонтанного бессимптомного лизиса свежесформировавшихся тромбов (которые могут составлять 30–50%) в 7–20% случаев тромбоз распространяется проксимальнее подколенной области и приводит к поражению илеофemorального сегмента, а также тазовых вен, вследствие чего у 44–60% [14] больных развивается наиболее грозное осложнение — ТЭЛА, которая, в свою очередь, характеризуется летальными исходами в 25–30% при отсутствии адекватной терапии [15, 16]. 40% пациентов в дальнейшем страдают от посттромботической болезни, 4% — от хронической постэмболической легочной гипертензии [17]. Тромбоз вен ниже уровня подколенной ямки редко связан с возникновением ТЭЛА, а также другими тяжелыми осложнениями [18, 19].

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и эмболии (2008), тромбозы подкожных и глубоких вен нижней конечности

Таблица 24.1

## Клинические варианты тромбозов подкожных и глубоких вен нижней конечности

Клинический вариант	Локализация	Осложнения
Тип 1	Тромбоз дистальных отделов большой или малой подкожных вен либо их притоков. Тромботический процесс локализуется дистальнее коленного сустава при поражении большой подкожной вены и ниже сафенопоплитеального соустья при поражении малой подкожной вены	Угроза эмболии легочной артерии отсутствует. В дальнейшем тромбофлебит либо стихает, либо переходит в один из следующих типов
Тип 2	Тромбоз распространяется до сафенофemorального или сафенопоплитеального соустья, не переходя на бедренную/подколенную вену	Непосредственной угрозы эмболии легочного артериального русла еще нет, но она становится реальной в ближайшее время при проксимальном распространении тромбоза
Тип 3	Тромбоз через устье подкожной вены переходит на глубокую венозную систему. Верхушка такого тромба, как правило, носит неокклюзивный характер и флотирует (плавает) в кровотоке бедренной или подколенной вены. Тромб фиксирован к венозной стенке лишь в проксимальном отделе подкожной вены	Угроза легочной эмболии, в том числе и фатальной, весьма велика. В последующем подобный флотирующий тромб либо превращается в эмбол, либо становится пристеночным или окклюзивным тромбом магистральной глубокой вены. Дальнейшее распространение тромбоза по глубокой венозной системе в проксимальном и дистальном направлениях ведет к развитию протяженной окклюзии бедренно-подвздошного сегмента
Тип 4	Тромбоз не распространяется на приустьевые отделы, но через несостоятельные перфорантные вены голени или бедра переходит на глубокую венозную систему	Наличие или отсутствие угрозы легочной эмболии у пациентов этой группы зависит в первую очередь от характера тромба (флотирующий, пристеночный или окклюзивный) в глубокой венозной магистрали
Тип 5	Любой из перечисленных вариантов тромбофлебита сочетается с изолированным симультанным тромбозом глубокой венозной системы как пораженной, так и контралатеральной конечности	

были разделены на пять клинических вариантов в зависимости от локализации и с учетом риска развития осложнений (табл. 24.1).

Определение локализации тромбов имеет принципиальное значение в выборе тактики ведения пациентов. Для больных с проксимальным уровнем поражения вен нижних конечностей рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии, тогда как для пациентов второй группы целесообразность назначения антикоагулянтов остается спорной: если клиницист не назначает антикоагулянтную терапию, то рекомендуется выполнить повторное исследование области поражения через одну неделю, чтобы исключить проксимальное распространение тромботических масс [16, 20, 21].

Значение методов визуализации в диагностике тромбозов сложно переоценить. Оно заключается в первую очередь в возможности непосредственного определения наличия, степени и объема поражения ветвей легочных артерий, так как основная проблема

кроется в полиморфизме симптомов заболевания и, соответственно, широком дифференциальном ряде [22, 23].

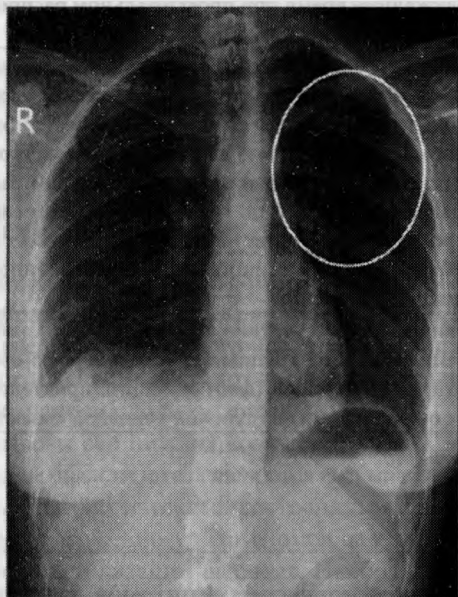
## 24.2. Рентгенография

Классическое рентгенологическое исследование, в силу своих свойств, не обладает способностью визуализировать сосудистое русло. Считается, что данный метод имеет смысл использовать в рамках программы диагностики ТЭЛА, так как только на фоне легочной паренхимы представляется возможным различить тени ветвей легочных артерий, а также определить некоторые косвенные признаки тромбоэмболии. Строго говоря, рентгенография грудной клетки является стандартным и обязательным исследованием для пациентов с предполагаемой ТЭЛА.

Патологические изменения на рентгенограммах выявляются у 86–88% пациентов с подтвержденной ТЭЛА, однако они не являются специфичными. Все

встречающиеся признаки можно разделить на прямые и косвенные. Прямые обуславливаются изменениями легочного (сосудистого) рисунка и главных ветвей легочной артерии. Косвенные главным образом отражают изменения органов грудной полости в ответ на эмболию сосудов [24].

**История вопроса.** В 1938 г. *N. Westermark* впервые описал клиновидные тени в проекции легочных полей у пациентов с инфарктами легких, а также зоны локального обеднения легочного рисунка у пациентов без признаков инфаркта, известные в настоящее время как *симптом Westermark* [25] (рис. 24.1).



**Рис. 24.1.** Визуализируется зона локального обеднения легочного рисунка слева (обведена белой линией) — симптом Westermark. Источник: Radiopaedia.org.rID: 32751. Case courtesy of Dr. Henry Knipe

Позже *A.O. Hampton* и *B. Castleman* описали инфаркты в легочной паренхиме как локальные участки уплотнения легочной ткани, расположенные в субплевральных отделах, трапециевидной формы, обращенные широким основанием к висцеральной плевре, а вершиной — медиально, имеющие однородную структуру (просветы бронхов в них не прослеживаются) [26].

У здоровых пациентов подобные находки называются «неполный инфаркт» и представляют собой очаговую апоплексию легкого, не сопровождающуюся необратимой деструкцией легочной ткани. Такие инфаркты обычно разрешаются в течение нескольких дней.

В 1959 г. *F.G. Fleischner* описал симптом ампутации тени крупного артериального сосуда в области корня легкого и локальное расширение проксимальнее места его обрыва (*симптом Fleischner*) (рис. 24.2) [27]. Также в 1962 г. *F.G. Fleischner* обобщил знания о рентгенографии грудной клетки и добавил описание дисковидных ателектазов [28, 29].



**Рис. 24.2.** Визуализируется характерный обрыв тени крупной ветви легочной артерии в области корня правого легкого и расширение выше места ампутации (обведено белой линией) — симптом Fleischner. Источник: Fundacion Santa Fe De Bogota, Center for Interactive Digital Education in Radiology

В 1991 г. *P.D. Stein*, *M.L. Terrin*, *C.A. Hales* и соавт. описывали в своей работе ателектазы, нарушения в легочной паренхиме, а также плевральный выпот как наиболее часто встречающиеся косвенные признаки наличия ТЭЛА [30].

Данные многоцентрового проспективного исследования диагностики легочного тромбоэмболизма *PIOPED* (Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis) [31] в 1993 г. полностью подтвердили предположения *P.D. Stein* и соавт. [32].

**Методика проведения.** Специальной предварительной подготовки пациента перед исследованием не требуется, за исключением необходимости снять все рентгеноконтрастные предметы, находящиеся в зоне исследования (металлические украшения, одежду с застежками-молниями, пуговицами и др.). Рентгенографию органов грудной клетки проводят в вертикальном положении пациента на высоте вдоха при фокусном расстоянии 1,5–2 м.

Для изучения всех отделов грудной клетки, наряду с обзорной рентгенограммой в прямой проекции, используют дополнительные косые проекции и рентгенограммы, выполненные в специальных положениях



пациента, способствующие лучшей визуализации определенных зон легочных полей (положение Гасуля, положение Флейшнера).

Перед анализом изображений, как при любом методе визуализации, следует оценить их качество. Снимки должны отображать легочные поля целиком — от верхушек легких до реберно-диафрагмальных синусов, тени лопаток выведены за пределы легочных полей, изображения должны быть четкими, содержать отметки «право» и «лево».

#### **Оценка результатов и клиническое применение.**

При оценке результатов необходимо выявить или исключить признаки наличия ТЭЛА.

- ◆ **Прямые:** локальное обеднение легочного рисунка, обрыв крупного артериального сосуда, локальное расширение сосуда выше места его ампутации.
- ◆ **Косвенные:** высокое расположение купола диафрагмы на стороне поражения, горизонтальные линейные тени дисковидных ателектазов, скопления жидкости в плевральной полости, признаки артериальной легочной гипертензии (митральная конфигурация срединной тени при отсутствии увеличения левого предсердия, расширение крупных легочных артерий в области корней легких, обеднение легочного сосудистого рисунка на периферии легочных полей).
- ◆ **Признаки инфаркта легкого:** локальный участок уплотнения легочной ткани в субплевральных отделах трапециевидной формы, однородной структуры, просветы бронхов на его протяжении не прослеживаются.

Однако все вышеупомянутые признаки, описанные F.G. Fleischner, A.O. Hampton и B. Castleman, встречаются с равной частотой как у пациентов с ТЭЛА, так и у пациентов с другой патологией. Только обрыв крупного сосуда в корне легкого и симптом локального обеднения легочного рисунка могут считаться в большей степени специфичными, но относительно низкая распространенность данных симптомов говорит о значительной ограниченности рентгенографии ОГК в диагностике ТЭ.

Таким образом, по причине того, что рентгенологический метод не может считаться достаточно информативным для постановки точного диагноза, он продолжает использоваться главным образом для исключения заболеваний, имитирующих симптоматику ТЭ, например пневмонии, а также иных грубых патологических состояний.

### **24.3. Традиционная контрастная венография**

Принципиальное преимущество венографии заключается в возможности получения изображений сосудов с высоким пространственным разрешением, в том числе малокалиберных вен (что особенно актуально в диагностике ТЭЛА), четкой визуализации анатомо-топографических особенностей сосудов, возможности записи и хранения информации на цифровых носителях.

**История вопроса.** Первыми о возможности проведения флебографии с соединениями галогенов сообщил J. Berberich в 1923 г. [33]. Внедрение в практику E.J. Moniz контрастного вещества на основе йода в 1928 г. в Португалии предвестило революцию в сосудистой визуализации [34]. Впоследствии, благодаря изысканиям и публикациям T. Greitz о флебографии в 1956 г. [35] и оригинальным статьям K. Rabinov и S. Paulin в 1972 г. [36] о стандартизации техники для контрастной венографии (КВ), была заложена основа современной методики, которая затем подверглась модификациям в связи совершенствованием технического обеспечения и повышением требований к качеству изображений, безопасности исследований.

**Методика проведения.** Так как венография является хирургической манипуляцией, связанной с инвазией игл, проводников в сосудистое русло, а также введением рентгеноконтрастного йодосодержащего препарата, необходимо предварительное тщательное общеклиническое обследование пациентов.

Подготовка пациента включает в первую очередь информирование его о необходимости проведения процедуры, детальный опрос с целью выявления возможных противопоказаний, разъяснение этапов процедуры, возможных последствий и осложнений. За 12–15 ч до исследования проводят очистительную клизму, седативную премедикацию. Исследование выполняется натошак, чаще всего под местной анестезией (в случаях повышенной чувствительности к препаратам иногда используют интубационный наркоз). Существуют две наиболее распространенные техники восходящей флебографии нижних конечностей. Техника по Rabinov и Paulin подразумевает введение канюли в поверхностную дорсальную вену стопы антеградно (из-за особенностей строения клапанного аппарата вен). Пациент при этом находится в полувертикальном положении, удерживая вес на противоположной ноге. Объем неионного водорастворимого йодосодержащего контрастного препарата в зависимости от его вида составляет 20–100 мл при скорости

введения 8–12 мл/с; также возможно формирование т.н. компактного болюса с помощью введения дополнительных объемов изотонического раствора.

Полувертикальное положение тела пациента (30–45–60°) на наклонном рентгеноскопическом столе направляет контраст в глубокие вены. Когда достигнуто достаточное контрастирование вен голени, получают несколько цифровых изображений в прямых и косых проекциях (обычно в трех проекциях: латеральной косой, переднезадней и медиальной косой). По мере подъема контраста проксимальнее получают изображения на уровне колена и бедра (обычно хватает 1–2 проекций). Наконец, для контрастирования тазовых вен предлагается провести маневр Вальсальвы или перенести вес на исследуемую конечность для сдавления вен напряженными мышцами. Если не удастся обеспечить необходимое контрастирование, актуальным будет сформировать компактный болюс и обеспечить поднятое на 40–60° положение конечности при горизонтальном расположении стола.

Второй метод — техника «*long leg*» («длинной ноги»). Разница заключается в использовании большего объема контрастного препарата (приблизительно 150 мл) и выполнении продолжительной съемки на горизонтально расположенном столе, а не нескольких одномоментных снимков на каждом уровне. Также для форсированного контрастирования глубоких вен производят наложение жгута на надлодыжечную область (однако это часто препятствует контрастированию передней большеберцовой вены) или на более высоких уровнях, в зависимости от преследуемой цели.

Следует отметить, что вторая техника признана предпочтительной. В статье A.W. Lensing [37] были приведены результаты сравнительного анализа: с использованием техники «длинной ноги» количество исследований, признанных неинформативными, составило всего 2%, в то время как тот же показатель для техники по Rabinov и Paulin приближался к 20%.

Также возможно проведение ретроградной флебографии при антеградной пункции общей бедренной вены и введении контрастного вещества во время пробы Вальсальвы, но данная техника больше подходит для диагностики несостоятельности клапанного аппарата вен бедра и оценки степени ретроградного оттока крови.

Для получения изображений вен верхней конечности в диагностике тромбоза подключичной или подмышечной вен осуществляют пункцию локтевой вены (реже вены более дистального уровня), катетеризацию базилярной вены и проводят исследование

вен области плеча и средостения в 1–2 проекциях. Использование жгутов обычно не требуется. Объем контрастного препарата варьируется от 20 до 50 мл, скорость введения 6–10 мл/с.

Для диагностики ТЭЛА используют ангиопульмонографию. Процедура представляет собой следующую последовательность действий: катетеризацию (ангулированным катетером типа Pig tail) бедренной вены (при подозрении на тромбоз нижней полой вены или главного ствола ЛА целесообразна катетеризация через внутреннюю яремную или подключичную вены), проведение катетера в правое предсердие, затем через трикуспидальный клапан в правый желудочек и ствол легочной артерии; производится пробная инфузия контрастного препарата для исключения тромбоза общего ствола, затем катетер устанавливается поочередно в правой и в левой легочных артериях, получают серии снимков каждой стороны в 2–3 проекциях. При необходимости выполняют селективную и суперселективную катетеризацию главных и долевого ветвей ЛА. Объем контрастного препарата составляет в среднем 50–80 мл, скорость введения 25–40 мл/с, в зависимости от давления в легочной артерии.

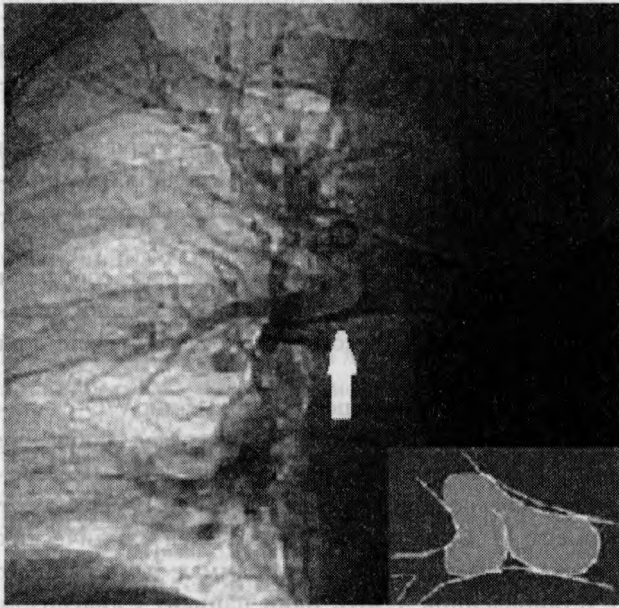
**Оценка результатов и клиническое применение.** Тетрада рентгенологических признаков, характеризующих ТГВ по Rabinov и Paulin:

- 1) постоянный дефект наполнения, который выявляется на более чем одном снимке (проекции), чаще всего свидетельствует об остром тромбозе. Также нередко выражена дилатация пораженного участка вены;
- 2) резкий обрыв тени контрастированного сосуда (симптом ампутации) (рис. 24.3);
- 3) отсутствие сплошного заполнения контрастом вен или их части (рис. 24.4);
- 4) ограниченное отклонение потока контрастного вещества или обрыв тени сосуда с последующим контрастированием выше- и нижележащего сегментов.

Общепризнано, что первые два признака представляют наибольшее диагностическое значение, хотя в большинстве случаев наблюдается сочетание 3–4 признаков. Также следует помнить о том, что полное отсутствие визуализации глубокой вены порой может быть ложным признаком тромбоза вследствие недочетов в технике проведения самого исследования.

Чаще всего сложности с интерпретацией результатов возникают в связи с:

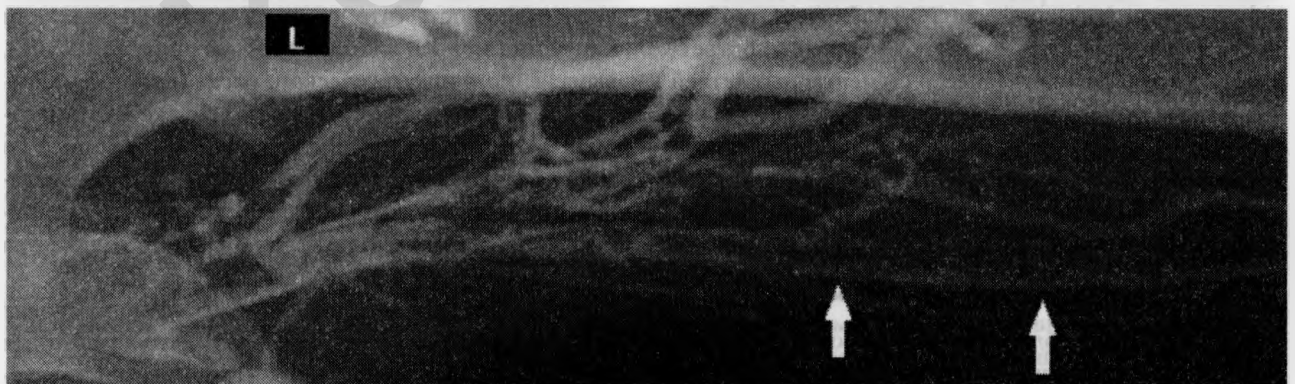
- ♦ недостаточным наполнением венозной системы контрастом, приводящим к артефактам,



**Рис. 24.3.** При ангиопульмонографии визуализируются признаки массивной ТЭЛА с крупным тромбом в правой легочной артерии (указано стрелкой). Источник: Avilov D., Gogin G. et al., 2011

особенно в верхней части бедра и в венах малого таза; это может быть особенно выражено при переносе веса на голень пораженной конечности;

- ◆ перекрытием глубокой или поверхностной вены на единственном снимке псевдополосами;
- ◆ проекционным наложением дефектов;
- ◆ обширным варикозным расширением вен с множественными несостоятельными перфорантными сосудами и коллатеральным кровотоком;



**Рис. 24.4.** Субтракционная контрастная венография нижней конечности. Визуализируется постоянный дефект наполнения (указан белыми стрелками) вены с тонкими «прослойками» контрастного препарата по периферии — признак острого венозного тромбоза. Источник: Saini A., Fotiadis N., Dourado R. et al., ECR 2008/C-908

- ◆ использованием непрофильной для данной процедуры техники, инструментов, некорректным расчетом объема и скорости введения контрастного препарата.

Противопоказаниями к контрастной венографии являются развитие анафилаксии при проведении предыдущих КВ, почечная недостаточность и местный инфекционный процесс в области исследуемой конечности. Технические факторы также могут препятствовать успешному проведению процедуры, в том числе при спадающихся или тяжело выявляемых венах ног, целлюлите и массивном отеке стопы. Модификация методики, при которой для катетеризации используется задняя вена большого пальца, может помочь преодолеть некоторые из этих проблем.

Венография имеет (возможно, несправедливую) репутацию болезненного вмешательства. Дискомфорт в процессе ее проведения является далеко не последней причиной отказа пациентов от проведения процедуры.

Большинство осложнений связаны с введением йодосодержащего контраста, в том числе аллергические реакции, проявления нефротоксичности препарата, а также местные реакции тканей в области пункции. Следует отметить, что все эти осложнения встречаются относительно редко. Также существуют определенные приемы для минимизации риска осложнений, такие как «промывание» системы глубоких вен конечности изотоническим раствором после их контрастирования.

Контрастная венография и ангиопульмонография (АПГ) долгое время оправданно считались «золотым стандартом» в диагностике ТГВ и ТЭЛА. Был проведен целый ряд исследований с целью сравнить эффек-

тивность КВ и ультразвукового метода в клинической практике. В целом следует пояснить, что преимущество КВ и АПГ перед ультразвуком по-прежнему заключается в прямой и объективной визуализации кровеносного русла, возможности оценки результатов различными специалистами.

Сравнительный анализ эффективности УЗИ и КВ в диагностике ТГВ показывает определенную зависимость данного показателя от клинической формы тромбоза. Так, ультразвуковой метод вытеснил КВ в диагностике клинически выраженного ТГВ. Это связано с тем, что к моменту возникновения специфической симптоматики степень окклюзии сосудов выражена достаточно для точной визуализации типичных признаков при УЗИ (УЗДГ). У пациентов с повторными ТГВ, имеющими высокий риск возникновения повторных тромбозов, диагностика с помощью КВ и УЗИ одинаково затруднена. В этом случае преимущество ультразвука заключается в неинвазивности, относительной простоте выполнения, отсутствии лучевой нагрузки. Тогда как преимущество КВ — в способности визуализировать даже небольшие тромбы (особенную ценность это представляет в случаях выраженного варикозного расширения вен и развития коллатералей), глубокие вены, оценить коллатеральный кровоток, а также сравнить результаты настоящего исследования с более ранними. Что касается бессимптомных вариантов ТГВ, то нет никаких сомнений в превосходстве качества визуализации вен с неокклюзирующими тромботическими массами ниже уровня колена (где чаще всего локализуются бессимптомные, остаточные, мелкие тромбы) при КВ, чего нельзя сказать об УЗИ.

Рассуждая о клиническом значении АПГ, следует отметить, что она по-прежнему считается референсным методом в диагностике ТЭЛА. Ее чувствительность и специфичность достигают 96% и 98% соответственно в отношении главных и сегментарных ветвей ЛА и значительно снижаются, когда речь идет о субсегментарном уровне поражения (чувствительность около 66%). Достойной заменой АПГ — инвазивной процедуре — считают спиральную КТ-ангиографию.

#### 24.4. Радионуклидная сцинтиграфия

Данный метод обладает более широким спектром диагностики в отличие от нативной рентгенографии и может использоваться в определении тромбозов легочной артерии (вентиляционная, перфузионная сцинтиграфии, вентиляционно-перфузионное

соотношение — V/Q-сканирование), варикозного расширения вен нижних конечностей (радионуклидная флебосцинтиграфия) и глубоких тазовых вен (эмиссионная КТ).

**История вопроса.** Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) впервые были представлены в середине 1960-х годов.

Ранее (в 1955 г.) *H. W. Knipping* и соавт. сообщали о возможности успешного применения оценки захвата радиоактивного ксенона для определения легочной вентиляции [38].

*J. I. Quinn* с соавт. впервые применил V/Q-сканирование в клинической практике и сделал сообщение об этом событии на ежегодном съезде RSNA (Северо-Американское общество радиологов) в 1963 г. На тот момент *J. I. Quinn* были описаны два клинических случая с дефектами на сканограммах: один пациент с установленной ТЭЛА, один пациент с диагнозом «рак» [39].

В 1964 г. *H. N. Wagner* и соавт. продемонстрировали меченные  $I^{131}$  макроагрегаты альбумина крови в качестве наиболее удобного агента для оценки перфузии тканей [40].

Годом позже медицинское сообщество открыло для себя препарат, содержащий меченные  $^{99m}Tc$  макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки крови, который позволял значительно сократить время исследования, а также уменьшить лучевую нагрузку на пациентов в сравнении с йодосодержащим агентом [41].

**Техника проведения.** Радионуклидная флебосцинтиграфия (РФ) нижних конечностей показана лишь в том случае, если имеются противопоказания к другим методам, например при наличии у пациента аллергии на йодосодержащие КП, язвенных дефектов кожи конечности (что является противопоказанием к пункции при КВ и контакту УЗ-датчика при УЗДГ), выраженного лимфатического отека (лимфедема, гиперплазия лимфатической ткани). Также РФ целесообразна при выраженном вено-венозном сбросе по множеству расширенных коллатералей, когда с визуализацией сосудов, имеющих недостаточность клапанного аппарата, связаны затраты большого количества времени и контрастного вещества.

Радионуклидную флебосцинтиграфию проводят в положении больного лежа. Сцинтилляционные счетчики необходимо установить по ходу исследуемых сосудов (например, верхняя треть голени, нижняя треть бедра для исследования вен нижней конечности; верхняя треть бедра, уровень гребня подвздошной

ной кости для исследования вен малого таза). Так же, как при КВ, препарат вводится в вену стопы болюсно 0,3–0,5 мл. В настоящее время широко используются препараты активностью 350–550 МБк (10–15 мКи), такие как человеческий альбумин, меченный  $I^{131}$ . Затем производят съемку прохождения волны радиоактивности по сосудистому руслу на исследуемом уровне. С целью направленной визуализации глубоких вен и изучения несостоятельности клапанного аппарата коллатералей может применяться жгут.

**Перфузионная сцинтиграфия.** Исследование проводят в положении пациента лежа с помощью специальной гамма-камеры. Радионуклидный препарат вводят в периферическую вену медленно в объеме 0,3–1,5 мл. Затем в течение 20 мин производят полипозиционную съемку в прямых, боковых и косых проекциях (стандартно — 6 либо 8 проекций).

С появлением однофотонной ЭКТ стало возможным получать томографические изображения легких в трех основных плоскостях. В качестве радионуклидных препаратов используются макроагрегаты или микросферы альбумина, меченные радионуклидами  $I^{131}$ ,  $Tc^{99m}$ ,  $In^{113m}$ . Оптимальный диаметр частиц лежит в диапазоне 1–150 мкм, для оценки прекапиллярного кровотока подходящими считаются частицы диаметром 10–40 мкм. В настоящее время наиболее широко используют макроагрегаты человеческого альбумина с  $Tc^{99m}$ . Введение 37 МБк данного РФП обеспечивает наименьшую лучевую нагрузку на пациента: на легкие — 2,2 мЗв, на все тело — 0,15 мЗв. Тогда как 3,7 МБк РФП с  $I^{131}$  дают нагрузку 6,6 мЗв только на легкие. Также препараты с йодом подразумевают специфическую подготовку пациента за 2–3 дня до исследования (блокада функции щитовидной железы).

Попадая в малый круг кровообращения, макроагрегаты вызывают кратковременную эмболию 0,00001 части капиллярного русла, тем самым обеспечивая графическое отображение относительного кровотока в ткани легких. Причиной нарушения кровотока в легочной паренхиме может быть как патология непосредственно сосудистого русла, так и нарушения со стороны самой легочной паренхимы (ателектаз, фиброзные, инфильтративные изменения и т.д.). Поэтому в рамках дифференциальной диагностики, как правило, перфузионную сцинтиграфию сочетают с ингаляционной сцинтиграфией.

**Вентиляционная сцинтиграфия.** Рекомендуется проводить через несколько часов после перфузионной сцинтиграфии или не меньше чем через 1 ч при условии введения четырехкратной дозы активности

радионуклида для преодоления остаточной активности сходного нуклида от предыдущего исследования. Вентиляционная сцинтиграфия осуществляется при ингаляции смеси воздуха и инертного газа ( $Kr^{81m}$ ,  $He^{133}$ ) или аэрозоля, содержащего  $Tc^{99m}$ .

Использование газов обладает такими удобствами, как возможность изучения вентиляции сразу после перфузии, не меняя положения пациента, а меняя только энергетическое окно гамма-камеры, а также низкий риск загрязнения окружающей среды, персонала при использовании закрытых дыхательных цепей благодаря короткому периоду полураспада. Эффективная эквивалентная доза составляет всего 0,1–0,3 мЗв, которая приходится только на область легких.

Исследования с аэрозолями  $Tc^{99m}$  технически проще, но требуют наличия вытяжного шкафа для предотвращения загрязнения окружающей среды. В чашу ингалятора вводят 3–5 мл альбумина, меченного  $Tc^{99m}$ , после создания высокодисперсной смеси пациент вдыхает содержимое в течение 10–15 минут. Затем производится полипозиционное исследование (6–8 проекций) в гамма-камере.

**Оценка результатов и клиническое применение.** Оценку проходимости вен нижних конечностей производят из расчета времени, прошедшего от момента введения радионуклида до регистрации волны радиоактивности на условленном проксимальном уровне. Так, в норме это время для поверхностных вен голени составляет 12–25 с, для глубоких — 5–10 с. Время прохождения волны при неокклюзирующем тромбозе обычно составляет около 70–95 с и более. В протоколе указывается уровень, предполагаемая степень поражения, характер коллатерального кровотока, а также данные количественного анализа (рис. 24.5).

Данные перфузионной сцинтиграфии анализируют следующим образом:

- 1) качественная оценка формы, контуров, границ, положения каждого легкого во всех полученных проекциях;
- 2) количественный анализ кровотока проводят, поделив изображение каждого легкого на три сегмента и сравнивая показатели накопления РФП с нормальными значениями (относительные значения в процентах).

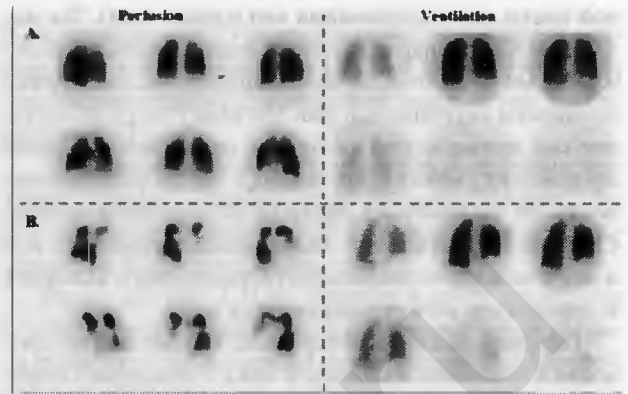
Нормальным считается равномерное распределение радионуклида в обоих легких (следует анализировать переднезадние и заднепередние проекции отдельно). Конфигурация легких должна соответствовать изображению на рентгенограмме. Учитыва-



**Рис. 24.5.** Радионуклидная флебосцинтиграфия с макроагрегатами  $Tc^{99m}$  сывороточного альбумина человека. Визуализируется дефект наполнения вен нижней конечности справа (1) и интенсивное перераспределение радионуклида по коллатералям (2). Также визуализируется дефект перфузии клиновидной формы в правом легком (3).  
Источник: Shao W., Zuo S. et al., ECR 2012/C-0904

ются различия строения и объема кровотока правого и левого легкого. Дефекты перфузии отмечаются в протоколе, записывается их расположение и показатели количественного анализа. Чаще всего нарушения кровотока при острой ТЭЛА визуализируются в виде дефектов перфузии клиновидной формы, основанием обращенные к париетальной плевре, различной интенсивности.

Оценка результатов вентиляционной сцинтиграфии осуществляется по схожему принципу. В протоколе описывают распределение (фиксацию) аэрозоля (или газовой смеси) по легочным полям. Следует учитывать, что в норме распределение происходит несколько неравномерно: наибольшая фиксация отмечается в центральных и нижних отделах. Распре-



**Рис. 24.6.** Вентиляционные и перфузионные сцинтиграммы легких в 6 проекциях. Визуализируются невыраженные дефекты перфузии и отсутствие дефектов вентиляции — вероятность ТЭЛА низкая (А). Визуализируются выраженные дефекты перфузии, большинство имеют клиновидную форму и невыраженный одиночный дефект вентиляции — высокая вероятность острой ТЭЛА (В).  
Источник: MGH Department of Radiology, 2003

деление аэрозоля оценивают только качественно, количественный анализ неинформативен ввиду анатомических и функциональных свойств дыхательных путей.

В настоящее время радионуклидные методы используются как самостоятельная венография и сочетание перфузионной и вентиляционной сцинтиграфии — вентиляционно-перфузионное соотношение (V/Q-исследование).

Анализ данных V/Q-сканирования производится согласно рекомендациям PIOPED. В заключении протокола необходимо указать вероятность наличия ТЭЛА у пациента («высокая вероятность», «вероятная», «маловероятная», «исключается») (рис. 24.6).

В отличие от КТ-ангиопульмонографии, которая наиболее точно диагностирует ТЭЛА, в исследовании PISA-PET также было продемонстрировано, что высокая клиническая вероятность ТЭЛА в сочетании с типичными изменениями при V/Q-сканировании дает возможность предположить наличие ТЭЛА у большинства больных (истинно положительный результат в 88% случаев), тогда как низкая клиническая вероятность ТЭЛА и отсутствие характерных признаков заболевания при V/Q-сканировании позволяет уверенно исключить диагноз (вероятность ошибки не превышает 0,2%). Известно, что у 60% с предполагаемой ТЭЛА результаты сцинтиграфии соответствуют низкой или промежуточной вероятности наличия ТЭЛА. Такое расхождение результатов клинической оценки и сцинтиграфии требует проведения даль-



нейших инструментальных исследований достаточно большого количества пациентов.

## 24.5. КТ-венография

**История вопроса.** Два события, произошедших в 1990-х годах, позволили КТ занять лидирующую позицию в диагностике тромботических заболеваний (ТГВ и ТЭЛА): публикация результатов многоцентрового когортного исследования PLOPEDI и введение в клиническую практику спиральной КТ.

PLOPEDI помогло медицинскому сообществу сформулировать несколько положений.

- ♦ V/Q-сканирование показывает удовлетворительные результаты в дифференциальной диагностике ТЭ, когда речь идет о т.н. выборе между «высокая вероятность наличия ТЭ» — «норма». К сожалению, около 3/4 пациентов по различным причинам невозможно отнести ни к первой, ни ко второй группе, им требуется проведение других диагностических процедур. Таким образом, клиницист для постановки точного диагноза вынужден назначать по несколько различных исследований, что приводит к повышению риска развития осложнений у пациента и увеличению временных и материальных затрат.
- ♦ Ангиопульмонография, обладая такими недостатками, как инвазивность, высокая лучевая нагрузка, вероятность тяжелых осложнений и необходимость специально обученного персонала, оборудования, показала себя как достаточно безопасный и чувствительный метод диагностики тромбоэмболов в ветвях легочных артерий крупного и среднего калибра.
- ♦ Так как основным источником ТЭЛА являются вены нижних конечностей, то рентгеновская контрастная венография оказалась весьма популярным методом в постановке диагноза венозных тромбоэмболий. Однако она обладала всеми недостатками АПГ и, обычно назначаясь совместно с АПГ, значительно повышала общий риск возникновения осложнений, а также лучевую нагрузку на пациента.
- ♦ Обладая значительно меньшими чувствительностью и специфичностью, но лишенное недостатков инвазивных методик УЗ-сканирование ВНК было признано как приемлемый метод диагностики ТВНК. Было доказано, что у 30% пациентов с подтвержденной ТЭЛА по

результатам УЗ-сканирования выявлялись тромбы в ВНК [42].

В 1978 г. W.N. Sinner высказал предположение о возможности визуализации тромбоэмболов в легочной артерии при проведении пошаговой компьютерной томографии, но длительное время сканирования не представляло возможности произвести полную оценку состояния ее ветвей. В то время тромбы в легочной артерии представляли собой скорее случайные находки при КТ-исследовании органов грудной клетки.

По данным различных авторов, в 90-х годах КТ демонстрировала достаточно высокие показатели специфичности, но чувствительность оставалась неудовлетворительной, главным образом за счет невозможности оценки состояния сосудов субсегментарного уровня [43–45].

По данным литературного обзора проведенных исследований, удалось выявить, что показатели чувствительности и специфичности для пошаговой КТ варьировались в пределах 66–93% и 89–97% соответственно [46].

Появление спиральной КТ в 1988 г. явило собой перспективный диагностический метод, так как позволяло произвести сканирование грудной клетки в течение одной задержки дыхания (20–30 с) на фоне введения болюса рентгеноконтрастного вещества в периферическую вену, а также использовать 5-миллиметровые аксиальные срезы.

В то же время диагностическая значимость КТ в исследовании тромбоза глубоких вен нижних конечностей и таза начала считаться весьма высокой, а сам метод однозначно перспективным.

В 1996 г. в журнале «Radiology» M.M. Baldt и соавт. были опубликованы результаты проспективного исследования 52 пациентов, которые показывали 100% чувствительность и 91% положительный предсказательный уровень селективной КТ-венографии (прямая КТ-венография) в диагностике тромбоза глубоких вен нижних конечностей [47].

Так как данная методика считалась технически неудобной по ряду позиций, было предложено производить оценку состояния вен нижних конечностей путем введения контрастного препарата в периферические вены верхней конечности, а затем, подобно протоколу КТ-ангиопульмонографии, проводить отсроченное сканирование вен нижних конечностей, заполненных циркулирующим контрастным препаратом (непрямая КТ-венография). Тогда же было проведено исследование данной стратегии в отношении вен на уровне колена и бедра, которое показало



чувствительность 97% и специфичность 100%. Также метод показал свою пригодность в диагностике тромбоза глубоких вен таза и брюшной полости, который встречается у 17% пациентов с подтвержденным ТГВ нижних конечностей [48].

Применение спиральной КТ-ангиографии в течение последующих 15 лет в диагностике ТЭЛА показывало высокую чувствительность и специфичность (90–92%). Трудности, связанные с невозможностью визуализации тромбов в субсегментарных артериях, практически устранились с развитием технологий, используемых в томографах. В современных томографах исследование может проводиться при толщине томографического слоя 1,0–1,25 мм при оптимальном времени сканирования (12–15 с) и при высокой разрешающей способности.

Комбинация КТ-ангиопульмонографии (КТ-АПП) с мультисрезовой компьютерно-томографической венографией (КТВ) в какой-то момент получила широкое распространение в некоторых лечебных учреждениях как стратегия, дающая наибольшие диагностически достоверные результаты [49]. Однако она не могла считаться мировым врачебным сообществом идеальной, главным образом из-за высокой лучевой нагрузки на органы таза [50–55].

**Методика проведения. Прямая КТ-венография.** Пациенту в положении лежа на столе томографа в дорсальную вену правой и левой стоп вводят канюлю. Мышцы нижних конечностей должны быть расслаблены и не сдавливать венозные сосуды, можно прибегнуть к пассивной поддержке ног в чуть приподнятом состоянии. На надлодыжечную область накладываются жгуты для ограничения оттока крови по поверхностным венам. Пациенту одновременно в обе канюли вводится 40 мл неионного контрастного препарата (300 мг/мл), разбавленного 200 мл физиологического раствора со скоростью 4 мл/с. Специальный адаптер распределяет контраст равномерно на обе конечности, при этом ограничивая скорость его поступления до 2 мл/с. Затем производится сканирование области нижних конечностей, вены таза чаще всего визуализируются недостаточно без введения дополнительного объема контраста. Рекомендуется введение 100 мл физиологического раствора сразу после сканирования для снижения риска развития контраст-ассоциированного флебита.

**Непрямая КТ-венография.** Производится также посредством введения пациенту рентгеноконтрастного препарата и последующего сканирования. Контрастный препарат объемом около 100 мл вводится чаще

всего в периферическую вену (кубитальную) или внутриартериально со скоростью 3–5 мл/с. Сканирование интересующей области производится по достижению оптимальной, в идеале пиковой, плотности контрастирования соответствующих сосудов. Так, для диагностики ТЭЛА считается оптимальной плотность 150–200 НУ для крупных ветвей и >250 НУ — для субсегментарных. По сути, для визуализации, например, вен нижних конечностей используется венозная фаза прохождения контрастного препарата по большому кругу кровообращения. Сканирование производится с отсрочкой около 210 с в зависимости от особенностей пациента. Для вен малого таза отсрочка составляет примерно 120–180 с. Сканирование производят в каудо-краниальном направлении. Этот метод применим для визуализации вен нижних конечностей, тазовых вен, полых вены, ветвей легочных артерий. Существуют специальные протоколы, по которым рассчитывается оптимальное время сканирования для визуализации сосудов различной локализации. Так, за одну процедуру введения контраста возможно провести диагностику как ТЭЛА (КТ-ангиопульмонография), так и ТГВ нижних конечностей.

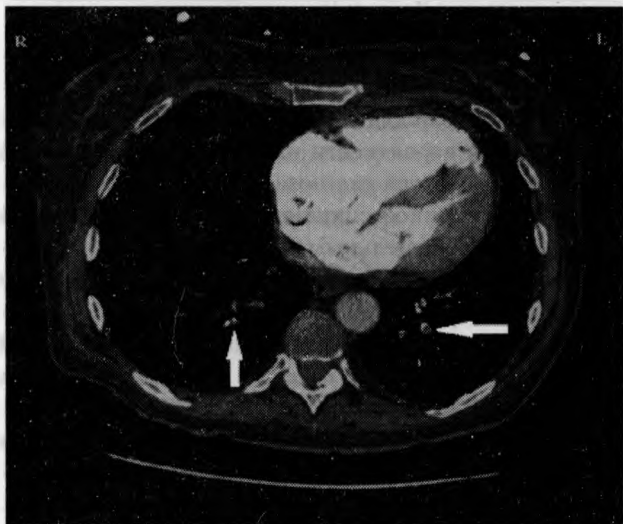
**Оценка результатов и клиническое применение.** Несмотря на стремительно развивающиеся технологии, введение в практику компьютерных томографов со все большим количеством детекторов, нового программного обеспечения, получение более безопасных контрастных препаратов, проблема получения информативных исследований по-прежнему остается актуальной.

Особое внимание стоит уделять факторам, которые могут помешать получить изображения надлежащего качества, а также, соответственно, способам их избежать.

**Достижение оптимального контрастирования.** В настоящее время разработаны специальные рекомендации к методике проведения контрастных исследований, которые позволяют добиться наиболее информативных изображений сосудов.

Текст рекомендаций для КТ-исследования тромбоэмболических заболеваний должен включать в себя такие параметры, как правильное положение пациента в гентри, скорость движения стола в зависимости от типа исследования, границы исследуемых анатомических областей, скорость, объем и места введения контрастного препарата, время достижения пиковой плотности для каждого типа исследуемых сосудов и др. Примером таких рекомендаций может служить The ACR Appropriateness Criteria® [56].

Также следует иметь в виду, что у пациентов, страдающих ожирением, визуализация сосудов мелкого калибра может быть затруднена. Так, согласно



**Рис. 24.7.** КТ-ангиопульмонография. Визуализируются множественные двусторонние дефекты наполнения сегментарных ветвей легочной артерии (указаны стрелками) с характерным для острой ТЭЛА симптомом «кольца» контрастного препарата по периферии дефекта. Источник: Case courtesy of Dr. Jeremy Jones; Radiopaedia.org; rID:13211



**Рис. 24.8.** КТ-ангиопульмонография. Массивная двусторонняя тромбоэмболия крупных ветвей легочных артерий. Визуализируются дефекты наполнения контрастным препаратом (указаны стрелками). Источник: Case courtesy of Dr. Sajoscha Sorrentino, Radiopaedia.org, rID:14839

данным PIOPED II, количество некачественных изображений, полученных у пациентов с ИМТ более 35, составило 5% против 2,3% в группе с нормальными показателями ИМТ.

При правильно проведенном контрастировании тромботические массы визуализируются непосредственно в просвете крупных венозных сосудов в виде дефектов наполнения. При полной окклюзии сосуда определяется его обрыв на уровне окклюзии, отсутствие контрастирования дистальнее места нахождения тромба. Для неокклюзирующих тромбов характерен симптом «кольца» (рис. 24.7) контрастного препарата вокруг лежащего в просвете сосуда тромба или частичное контрастирование при пристеночном положении тромба (рис. 24.8).

*Уменьшение артефактов от движения.* Согласно данным PIOPED II, артефакты от движения в 3–7% случаев приводят к получению неинформативных изображений, это в 2–3 раза более частая причина, чем неадекватное контрастирование сосудистого русла [57]. В связи с этим было сформулировано несколько правил.

1. Проводить сканирование необходимо при максимально возможной неподвижности пациента. Если производится КТ-ангиопульмонография, то движение стола осуществляется только на задержке дыхания пациента и только в каудо-краниальном направлении во избежание артефактов от движения органов грудной клетки и купола диафрагмы.
2. Необходимо использовать протоколы с возможным минимальным временем сканирования. Это достигается в основном за счет уменьшения количества оборотов гентри и увеличения скорости движения стола.
3. При получении некачественных изображений следует провести повторное сканирование проблемного сектора анатомической области после введения дополнительного объема контрастного препарата (50–75 мл для КТ-ангиопульмонографии).

В компьютерных томографах последнего поколения количество детекторов достигает 128, 256, 320 с коллимацией менее 1 мм, что позволяет проводить сканирование больших анатомических областей за очень короткие промежутки времени. Так, исследование органов грудной клетки всего за несколько секунд позволяет значительно снизить вероятность возникновения артефактов от движения. А новейшее программное обеспечение позволяет виртуально ис-

ключать артефакты при постпроцессинговой обработке изображений.

Представленная в 2000-х годах ЭКГ-синхронизированная КТ-ангиография представляет собой большой интерес в области диагностики тромбоэмболий. Данная методика позволяет практически полностью исключить артефакты от движения сердца, что особенно важно при визуализации мелких ветвей в сегментах, прилежащих к сердцу [58, 59], и более точно оценить конфигурацию и содержимое камер сердца в диастолу [60]. Недостатки метода заключаются в его большей стоимости, более длительном времени сканирования (а следовательно, невозможности провести сканирование за одну задержку дыхания) и относительно большой лучевой нагрузке на пациента [61].

В данный момент проводятся исследования эффективности некоторых адаптированных для КТ-ангиопульмографии протоколов.

**Построение мультипланарных реконструкций.** Мультипланарные реконструкции должны быть построены исключительно из начальных, т.н. «сырых» срезов, которые на современных аппаратах чаще всего имеют толщину 0,625 мм. Только так срезы на полученных реконструкциях будут иметь толщину 1,25 мм (до 2,5 мм), что считается достаточным для адекватной оценки состояния просвета сосудов.

Немаловажным фактом также является то, что далеко не все врачи лучевой диагностики используют мультипланарные реконструкции, в особенности если их построения не происходит на консоли томографа, и врач вынужден конструировать их сам.

**Компьютер-ассистированная диагностика.** Идея широкого внедрения в работу лучевого диагноста программ для компьютер-ассистированной диагностики является привлекательной. Однако в настоящее время чувствительность и специфичность разработанных продуктов неудовлетворительна.

В исследовании S. *Buhmann* и соавт. чувствительность программного обеспечения для обнаружения патологических изменений в крупных сосудах составила всего 74% против 97% чувствительности врача-рентгенолога [62]. Стоит отметить, что для периферических сосудов, при использовании программы в качестве «второго мнения», было выявлено значительное увеличение общей эффективности диагностики.

Некоторые исследовательские группы, проводившие тестирование одного и того же программного обеспечения, но по различным протоколам, получили противоречащие друг другу результаты.

Признаками наличия тромба в сосуде является нарушение его контрастирования в виде пристеночного или центрального дефекта наполнения контрастным веществом. В случае полной окклюзии наблюдается симптом «ампутации».

**Чувствительность, специфичность и клиническая значимость.** В исследовании PIOPEP II оценивался предсказательный уровень сочетания высокой клинической вероятности наличия ТЭЛА с высокой вероятностью этого диагноза по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких (который оказался положительным и составил 96%). И наоборот, нетипичная клиническая картина совместно с низкой вероятностью ТЭЛА, по данным V/Q-сканирования, имеет отрицательный предсказательный уровень равный 97%. В качестве образца для оценки клинической вероятности наличия ТЭЛА использовалась актуальная до настоящего времени шкала Wells (табл. 24.2). Также оценивался вклад широко используемых методов диагностики ТЭЛА и их комбинации.

Таблица 24.2

Индекс, позволяющий оценить вероятность наличия ТГВ НК по клиническим данным (индекс Wells)

Признак	Балл
Активный рак (в настоящее время или в предшествующие 6 месяцев)	+1
Плегия или глубокий парез, либо недавняя иммобилизация нижней(-их) конечности(-ей) с помощью гипса	+1
Постельный режим > 3 сут или крупная операция < 4 мес.	+1
Болезненность при пальпации по ходу глубоких вен	+1
Отек всей ноги	+1
Разница в отеке икр более 3 см на уровне 10 см ниже tibial tuberosity	+1
Отек с ямкой на больной ноге	+1
Расширенные коллатеральные поверхностные вены (не варикоз)	+1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+1
Другой диагноз как минимум столь же вероятен	-2
Вероятность наличия ТГВ нижних конечностей:	Сумма баллов
◆ низкая ( 3%)	0
◆ средняя ( 17%)	1-2
◆ высокая ( 75%)	>3

Чувствительность и специфичность спиральной КТ-ангиографии составила 83% и 96% соответственно, причем показатель чувствительности повышался

до 90% при комбинации спиральной КТ-ангиографии с КТ-венографией нижних конечностей [57].

Стоит отметить, что около 75% пациентов с ТЭЛА не были включены ни в одну из групп данного исследования в силу неопределенности клинической и сцинтиграфической картины. Также в исследовании не могли участвовать беременные женщины, пациенты с установленным кава-фильтром, почечной недостаточностью, хронической легочной гипертензией, желудочковыми аритмиями, аллергией на рентгеноконтрастные препараты и др. Учитывая то, что все указанные состояния являются противопоказаниями к проведению КТ-исследования, а встречаемость тромбоэмболий в данных группах высока, метод имеет ряд ограничений и не может считаться универсальным.

В проспективном исследовании *S.D. Qanadli* и соавт. 157 пациентам проводилась оценка диагностической значимости спиральной КТ-ангиографии в сравнении с селективной ангиопульмонографией, где для спиральной КТ-ангиографии чувствительность и специфичность составили 90% и 94% соответственно, в том числе и для артерий субсегментарного уровня; положительный и отрицательный предсказательные уровни составили 90% и 94% соответственно. Причем если исключить результаты 6 (2%) неинформативных (ненадлежащего качества) исследований, то показатели чувствительности и специфичности повышаются до 95% и 97% соответственно. Авторы исследования сделали вывод о том, что СКТ вполне может заменить считающуюся «золотым стандартом» АПГ у большинства пациентов [63].

Другое исследование, включающее 93 пациента, показало, что чувствительность и специфичность спиральной КТ-ангиографии составляют 100% и 89% соответственно. Показатели индекса Карра для спиральной КТ-ангиографии и ангиопульмонографии значительно не отличаются: 0,71 и 0,83 соответственно. Авторы исследования также отметили, что при более детальной оценке состояния 8 пациентов с ложноположительными результатами спиральной КТ-ангиографии, 3 пациента имели высокую вероятность развития ТЭЛА и нуждались в дальнейшем наблюдении, у 1 пациента была диагностирована хроническая ТЭЛА, у 1 пациента не удалось получить точного заключения, и только в 3 случаях было подтверждено отсутствие патологии легочных артерий [64].

Позже КТ-ангиография окончательно утвердилась на позиции метода выбора в диагностике ТЭЛА решением таких авторитетных организаций, как American College of Radiology и Fleishner Society [65, 66].

Исследование отрицательной прогностической ценности показало результат 99% [67].

С точки зрения экономической составляющей, КТ-ангиопульмонография показала себя как наиболее выгодный метод в диагностической программе в сочетании с ультразвуковым исследованием вен НК и определением уровня D-димера [68].

## 24.6. Магнитно-резонансная томография

**История вопроса.** Впервые предположения о положительной перспективе МРТ в диагностике тромбоэмболий были высказаны еще в 1984 г. [69, 70]. В 1987 г. *R.D. White* и соавт. [71] сообщили о возможности достаточно четкой визуализации признаков эмболии в проксимальных ветвях легочной артерии при проведении ЭКГ-синхронизированной МР-томографии по протоколу двойного спин-эхо у малой группы пациентов. В 1989 г. *H. Hatabi* и соавт. [72] смогли получить достаточно четкое изображение субсегментарных ветвей легочной артерии. Исследование проводилось в режиме спин-решетчатой T1 с ЭКГ-синхронизацией и получением изображений в конечно-диастолический момент времени, а также сбором данных посредством градиентной рефокусировки в момент задержки дыхания.

В следующие два десятилетия разработка последовательностей с использованием градиент-эхо позволила уверенно предполагать, что МРТ — перспективный метод в отношении исследования сосудов. Большую роль в достижении высоких показателей чувствительности и специфичности сыграла возможность одновременного получения нативных МР-изображений, проведения МР-ангиографии и МР-картины перфузии [73, 74].

Также положительную роль сыграло введение в практику протоколов МР-томографирования при стационарной прецессии [75] главным образом потому, что быстрые последовательности с высоким соотношением «контраст/шум» позволяют получить трехмерные изображения сосудистого русла достаточно высокого разрешения без применения контрастного усиления. [76].

Главными преимуществами метода считались отсутствие ионизирующего излучения и необходимости введения контрастного препарата.

Применение в 1990-х годах фазоконтрастной МРТ, первоначально нашедшей применение в определении скорости и направления тока ликвора, также позволило получить изображения тока крови по сосудам и судить о его свойствах.

**Методика проведения.** Специальной подготовки пациента при МР-исследованиях обычно не требуется. Если анатомическая зона интереса включает уровень брюшной полости (в т.ч. малый таз), то при плановом исследовании для уменьшения артефактов от движения рекомендуется 2–3-дневное соблюдение безуглеводной диеты и прием спазмолитического препарата (но-шпа, бускопан) за час до исследования.

Бесконтрастная МР-венография должна включать, помимо стандартных для визуализации анатомических структур, последовательности двух основных типов.

**1. Времяпролетная флебография (ТОФ).** Протокол времяпролетной флебографии, включающий быстрое градиентное эхо (GRE) с коротким интервалом повторов (Short TR). Например, T1 GRE с подавлением сигнала от жира (использование короткого времени эхо (TE)) — иначе говоря, быстрое сканирование по T1 — дает возможность достаточно четко получить 3D-изображения кровотока как от артерий, так и от вен.

Оптимальные параметры: TR: 25–50 мс, угол отклонения — 20–30°, TE минимальное.

МР-сигнал от кровотока по артериям имеет более яркий сигнал. Специализированное программное обеспечение позволяет подавить этот сигнал, используя *пресатурацию*, т.е. поместив соответствующую рамку в окне консоли по направлению тока крови (произвести виртуальную ретракцию).

**2. Фазово-контрастные техники (PC).** Фазоконтрастная ангиография позволяет визуально оценить скорость кровотока, сигнал содержит как амплитудную, так и фазовую информацию. В методике обычно используется когерентная GRE-последовательность, совместно с биполярным градиентным импульсом или без него.

Оптимальный протокол: TR: 25–33 мс, угол отклонения — 20°, TE минимальное, VENC (кодировка скорости) 20–40 см/с для венозного кровотока.

Необходимо отметить, что эта последовательность в 4 раза медленнее ТОФ, чувствительна к артефактам от движения и турбулентному кровотоку, но позволяет достаточно точно определять локальную скорость кровотока, измерять объемные и линейные скорости кровотока.

**МР-венография с контрастированием.** Используются гадолиний-содержащие контрастные препараты, которые значимо сокращают время T1-релаксации.

Обычно сначала получают T1-ВИ, T2-ВИ и изображения с подавлением сигнала от жировой ткани в трех плоскостях, затем в периферическую вену

вводят контрастный препарат и производится серия флебограмм.

Рекомендуется применять программы с виртуальной субтракцией сигнала от окружающих сосуды тканей и артерий в области исследования — *venous enhanced subtracted peak arterial (VESPA)*. Тромбы визуализируются как гипоинтенсивные внутрисосветные дополнительные структуры (дефекты наполнения) на фоне гиперинтенсивного сигнала от окружающего содержимого сосуда, смешанного с парамагнитным препаратом.

**Оценка результатов и клиническое применение.** Среди различных вариаций МР-исследований получение трехмерных изображений сосудистого русла с контрастированием, проводимое за одну задержку дыхания (20–40 с), вызвало наибольшее доверие у специалистов [77, 78].

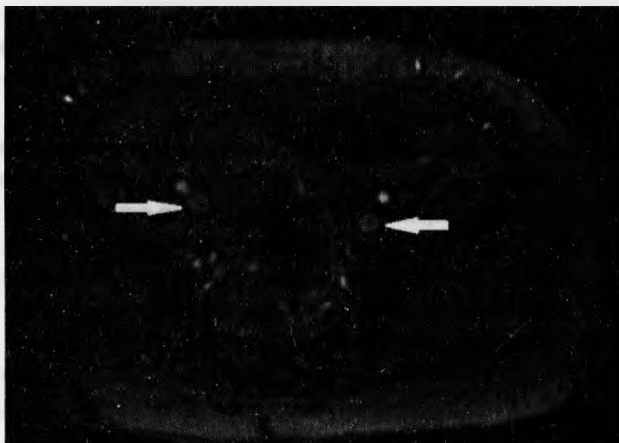
Так называемая времяпролетная (ТОФ) ангиография менее предпочтительна в качестве метода визуализации сосудистого русла из-за низкой разрешающей способности, наличия выраженных артефактов даже от минимальных движений пациента, а также низкой чувствительности в отношении сосудов с медленным током крови.

В целом исследования с целью сравнить результативность МРТ и V/Q-сканирования в диагностике ТЭЛА показали практически равные результаты для обоих методов.

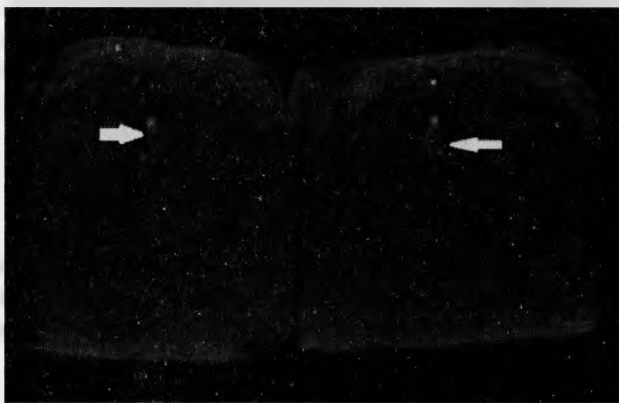
Самой же распространенной техникой стало получение трехмерных изображений при последовательности градиентного эхо с коротким временем эхо и промежутком между повторами (*gradient-echo pulse sequence with a short echo time and repetition time*) и регистрацией первого прохождения гадолиний-содержащего контрастного препарата по легочным артериям [79].

Признаки тромбоза венозных сосудов на МР-томограммах принципиально мало отличаются от таковых на КТ: уменьшение диаметра просвета сосуда, отсутствие или резкое снижение наполнения сосуда дистальнее места обструкции и дефект наполнения в тромбированном сегменте [80, 81]. Следует помнить о том, что при использовании ТОФ-последовательностей наличие участков турбулентного кровотока в сосуде может давать зоны сниженного МР-сигнала, которые в ряде случаев трудно дифференцируемы от тромбоза (рис. 24.9, 24.10).

При использовании ЭКГ-синхронизированной последовательности со свободной прецессией (*sine steady-state free precession sequences — SSFP*) выяв-



**Рис. 24.9.** 2D TOF GRE MR-венография. Билатеральный тромбоз подвздошных вен. В просвете вен визуализируются участки гипоинтенсивности MR-сигнала — «дефекты» кровотока (указаны стрелками). Источник: Gibson C.M., APEX Trial. Rads Wiki, 2015

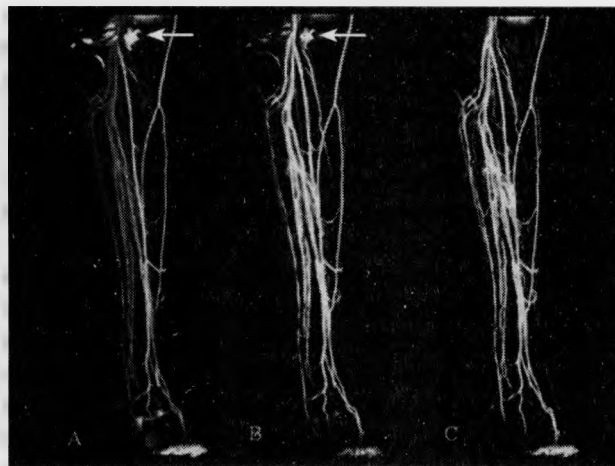


**Рис. 24.10.** 2D TOF GRE MR-венография. Билатеральный тромбоз вен нижних конечностей. В просвете вен визуализируются участки гипоинтенсивности MR-сигнала — «дефекты» кровотока (указаны стрелками). Источник: Gibson C.M., APEX Trial. Rads Wiki, 2015

ляются дефекты наполнения в виде зон с минимальной интенсивностью или отсутствием MR-сигнала (рис. 24.11, 24.12)

При перфузионной MR-ангиографии легочных артерий в паренхиме легких выявляются периферические клиновидные дефекты, причем непосредственно тромботические массы могут как визуализироваться, так и нет.

Говоря о доказательной базе, стоит отметить результаты крупного проспективного мультицентрового исследования PROVED III [82], по данным которого чувствительность и специфичность MR-ангиографии с гадолиний-содержащим контрастным препаратом



**Рис. 24.11.** Сравнение различных вариантов использования SSFP в визуализации венозного русла нижних конечностей: А — SSFP при бесконтрастном исследовании; В — SSFP после контрастирования гадолиний-содержащим контрастным препаратом; С — SSFP после контрастирования гадолиний-содержащим контрастным препаратом с добавлением программы FLAIR. Красной стрелкой указан MR-сигнал от суставного выпота. Источник: Koizumi J., Horie T., Muro I. ECR 2006/C-773



**Рис. 24.12.** MR-венография, последовательность SSFP. Визуализируются тромботические массы (дефекты наполнения) в просвете вен голени (указаны стрелками) во фронтальной (А), сагиттальной (В) и аксиальной (С) плоскостях. Источник: Koizumi J., Horie T., Muro I., ECR 2006/C-773

в постановке диагноза ТЭЛА составили 78% и 99% соответственно при технически правильно проведенном исследовании. Доля неинформативных исследований составляет от 11% до 52% в зависимости от учреждения, поэтому была выдвинута рекомендация проводить статистический анализ лишь данных, полученных от учреждений, в которых профессиональная подготовка и опыт персонала позволяют выполнять



исследования успешно в абсолютном большинстве случаев. Также рекомендуется учитывать данные группы пациентов, подвергшихся МР-исследованию в связи с противопоказаниями к методам стандартной стратегии диагностики. В целом же ограниченность данных PLOPED III оказалась обусловлена отказом от включения в статистику данных перфузионной МРТ [83, 84].

Позже *M.P. Revel* и соавт. сравнили комбинацию МР-ангиографии *steady-state free precession sequences* и перфузионную МРТ с 64-срезовой КТ. Результаты оказались схожими с данными, неинформативные исследования составили 30%, а чувствительность для проксимальных отделов ЛА оказалась даже несколько выше (98–100%), чем в PLOPED III (78%). Необходимо отметить, что вышеуказанные данные удалось получить в связи с более тонкой коллимацией среза при МР-ангиографии и добавлением в материалы и методы перфузионных последовательностей [85].

Что касается диагностики тромбоза вен конечностей, то *C. Spritzer* и соавт. [86] в исследовании 79 пациентов и сравнении МР-венографии с контрастной венографией в качестве референсного метода получили чувствительность 97% и специфичность 95% для МРТ. Подобное исследование было проведено *J.P. Carpenter* и соавт. [87].

**Проблемы визуализации при МРТ.** Несмотря на свои преимущества, МРТ все же имеет ряд недостатков, таких как:

- ◆ достаточно высокая доля неинформативных (некачественных изображений) исследований в связи со строгими техническими требованиями к проведению исследования при использовании бесконтрастных техник, что определяет необходимость проводить повторные серии;
- ◆ относительно большая длительность исследования;
- ◆ наличие противопоказаний к МР-исследованиям у лиц с металлоконструкциями, кардио- и диафрагмальными стимуляторами;
- ◆ различная степень доступности метода (недостаточная оснащенность лечебных учреждений в регионах).

Самой главной задачей в данный момент специалисты считают максимально возможное уменьшение количества неинформативных исследований [88]. На второе место можно поставить повышение качества визуализации тромбов в мелких периферических сосудах, где высока вероятность артефактов от легочной ткани, содержащей воздух, не дающий МР-сигнала.

**Клиническое значение методики.** В настоящее время, в соответствии с критериями Американской коллегии радиологии (*American College of Radiology Appropriateness Criteria*), считается, что МР-ангиография с введением КП или бесконтрастная должны использоваться только в качестве альтернативного V/Q-сцинтиграфии метода у пациентов с противопоказаниями к введению йодосодержащих препаратов, что, несомненно, является актуальным в отношении пациентов с аллергическими реакциями на йод, почечной недостаточностью и беременных женщин.

Удобство МРТ заключается в неинвазивности процедуры, отсутствии ионизирующего излучения, возможности проведения бесконтрастного исследования, возможности выполняться как в двумерном режиме для получения тонких срезов, так и в трехмерном, позволяя получать данные в заданном объеме. МР-ангиография, как правило, выполняется в трехмерном режиме, так как это позволяет достичь высокого пространственного разрешения, повысить соотношение «сигнал/шум» и избежать потери сигнала в зонах со сложным характером движения, а также снизить артефакты на границах раздела сред с разными магнитными свойствами [89].

## 24.7. Ультразвуковая диагностика

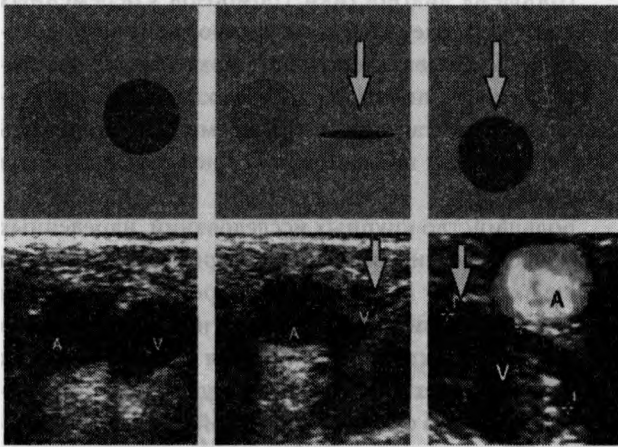
**Методика исследования.** В рамках современного ультразвукового исследования сосудов применяются различные режимы сканирования. Принципиально их можно разделить на две группы.

1. Без применения доплеровского эффекта: режим двумерной серошкальной эхографии (В-режим) и режим одномерной временной развертки (М-режим).
2. С применением доплеровского эффекта (ультразвуковое доплеровское ангиосканирование — УЗДГ): постоянно-волновой доплеровский режим (CW-режим), импульсный доплеровский режим (PW-режим), режим цветового доплеровского картирования — ЦДК (CD-режим), дуплексные режимы, сочетающие В-режим с одним или двумя режимами с доплеровским эффектом.

Компрессионное ультразвуковое дуплексное ангиосканирование (КУС) используется для оценки состояния стенок и просвета вен, наличия в их просвете тромботических масс, определения характера тромба (флотирующий, пристеночный, окклюзивный). С помощью КУС возможно определить приблизительные



размеры тромба (проксимальную и дистальную границы), оценить проходимость перфорантных и глубоких вен, судить о состоянии их клапанного аппарата. КУС производится в В-режиме при осторожном надавливании датчиком на область визуализации вены. При этом в норме просвет вены должен измениться. Если же просвет сосуда остается неизменным, изменяется незначительно или неравномерно, предполагают, что в просвете находятся тромботические массы, препятствующие компрессии. При применении дуплексных методов, таких как ЦДК или энергетический доплер, можно сделать выводы о наличии/отсутствии/уменьшении кровотока в интересующем сосуде (рис. 24.13).



**Рис. 24.13.** Принцип выполнения компрессионного ультразвукового дуплексного сканирования. V — вена, A — артерия.

Верхний ряд изображений слева направо: схематическое изображение артерии (красный цвет) и вены (синий цвет) без компрессии, изображение артерии и вены при компрессии датчиком в норме, изображение артерии и вены при компрессии датчиком при наличии тромба в просвете вены (не происходит изменения просвета вены, вплоть до смещения самого сосуда относительно артерии). Нижний ряд изображений: ультразвуковая картина вышеописанных ситуаций в В-режиме и с применением энергетического доплера на правом нижнем снимке (отсутствие компрессии вены при сдавлении датчиком, визуализируется кровоток в артерии, отсутствие кровотока в просвете вены).

Источник: Goldhaber S.Z., Bounameaux H., 2012

#### Оценка результатов и клиническое значение.

К основным признакам тромбоза традиционно относятся:

- 1) непосредственная визуализация эхопозитивных тромботических масс в просвете сосуда в В-режиме, причем по мере увеличения давности

сти тромба характерно усиление его эхоплотности;

- 2) плохая дифференцировка клапанов в месте распространения тромба;
- 3) исчезновение передаточной артериальной пульсации;
- 4) увеличение диаметра тромбированной вены в 2–2,5 раза по сравнению с контралатеральным сосудом.

В первые дни заболевания тромб зачастую плохо дифференцируется, поэтому в этот период особое значение имеет применение метода компрессионной ультрасонографии. На 3–4-й день существования тромба происходит уплотнение и утолщение стенок вен за счет флебита, при ультразвуковом исследовании это отмечается как «размытость» перивазальных структур. При пристеночной локализации тромбоза выявляется кровоток в вене и отсутствие полного спадения стенок при компрессионной ультрасонографии, выявляется дефект заполнения при ЦДК и спонтанный кровоток при спектральной доплерографии. Сонографическими признаками флотирующего тромба являются визуализация тромба в просвете вены и наличие свободного пространства, колебательные движения головки тромба, отсутствие соприкосновения стенок вены при компрессии датчиком, наличие свободного пространства при выполнении дыхательных проб, т.н. огибающий тип кровотока, наличие спонтанного кровотока при спектральной доплерографии. Для окончательного выяснения характера тромба рационально с осторожностью использовать пробу Вальсальвы.

При первичном осмотре пациентов необходимо производить осмотр всех сегментов глубокого и поверхностного русла системы нижней полой вены на всем ее протяжении. В первую очередь необходимо оценить состояние типичных мест локализации тромбов, чаще всего являющихся источником ТЭЛА: венозный синус медиального брюшка камбаловидной мышцы, суральные вены. Далее необходимо оценить состояние поверхностных (большая, малая подкожные вены), бедренных и глубоких вен голени. При отсутствии тромбоза в ожидаемых сегментах рекомендуется более тщательно изучить нижнюю полую, подвздошные, почечные вены. Следует помнить также о возможности тромбоза в глубоких бедренных венах. Сливаясь с поверхностной бедренной веной, глубокие вены образуют общую бедренную вену, которая в ряде случаев не визуализируется в области паховой складки. Необходимо

производить осмотр всех притоков поверхностной бедренной вены вплоть до средней трети бедра при полипозиционном исследовании. Подготовка пациента (устранение пневматоза кишечника) и использование внутрисосудистых датчиков повышают информативность исследования. Так, выполнение надлежащего УЗИ у беременных и у женщин с предполагаемой гинекологической патологией обязательно включает использование трансвагинального исследования [90].

Если при первичном УЗИ данных за венозный тромбоз не обнаружено, и при этом клинико-лабораторные показатели указывают на высокий риск его наличия, то в течение 1 недели необходимо выполнить повторное УЗИ. Это особенно важно учитывать в диагностическом алгоритме групп пациентов с частыми нетипичными локализациями тромбов. В первую очередь к этой группе относятся беременные женщины. *W.S. Chan* и соавт., по результатам своего исследования, рекомендуют проводить повторные УЗИ на 3-й и 7-й день и, в случае отрицательных результатов, обеспечить наблюдение пациентки в течение последующих шести недель [91].

У беременных женщин источником формирования тромбов могут быть яичниковые вены и вены тазового сплетения, вследствие сдавления их маткой. Подобный механизм тромбоза имеет место и у женщин с гинекологической патологией, связанной с наличием объемных структур в полости малого таза, например наличие крупных кист, миоматозных узлов, наружного эндометриоза, опухолей яичников и др. В таких ситуациях врачу ультразвуковой диагностики следует обращать внимание на наличие аперистальтического гипозоногенного тяжа с неоднородным содержанием, аваскулярного в режиме ЦДК, с прослеживанием его слияния с нижней полой веной конвексным датчиком, в полости малого таза, подвздошной области, мезогастрии.

Как уже упоминалось, наибольший риск развития тромботических осложнений у беременных присутствует в III триместре и в течение шести недель после родоразрешения, в том числе дополнительно повышается при проведении оперативных вмешательств, например кесарева сечения.

В качестве доказательства большого значения проблемы можно привести статистические данные Соединенного королевства, где ТЭЛА, как осложнение ТГВ НК является второй по частоте причиной материнской смертности, что составляет 1,56 на 100 тыс. всех беременностей [92].

Со временем в акушерско-гинекологической практике стали выделять три фактора, оказывающих влияние на заболеваемость и летальность вследствие ВТ:

- 1) изменение характеристик групп риска: увеличение количества женщин с поздними беременностями, сопутствующей и хронической патологией;
- 2) увеличение частоты проведения лапароскопических вмешательств, в том числе робот-ассистированных;
- 3) укорочение периода активного наблюдения вследствие уменьшения длительности пребывания в стационаре пациенток после родоразрешения и хирургических вмешательств.

Проблема диагностики тромбозов у беременных женщин не теряет своей актуальности многие десятилетия. Учитывая негативное воздействие рентгеновского излучения на плод, перед клиницистами становится непростая задача: своевременно обнаружить ВТ, не применяя по возможности нежелательные для плода методы.

Большинство крупных исследований, нацеленных на разработку универсального алгоритма диагностики ВТ, не включают в свои группы беременных женщин из-за ограничения применения у них ряда методов визуализации и специфики течения физиологических и патологических процессов. В результате этого в настоящее время в отношении данной популяции женщин отсутствует какая-либо крупная доказательная база, позволяющая утвердить клинические рекомендации с достаточным уровнем доказательности [93].

Специалисты говорят о необходимости проведения масштабных исследований для детальной оценки уровней риска у женщин вышеуказанных групп, а также в случаях семейного анамнеза ВТ пациенток с генетическими вариантами тромбофилий, принимающих оральные контрацептивы [94].

Несмотря на описанные трудности на основе имеющихся данных, все же существуют системы расчета рисков развития ВТ, связанных с беременностью, например отраженные в тексте клинических рекомендаций Европейского кардиологического общества [95].

Возможность применения рентгенологических методов визуализации во время беременности обусловливается дозой облучения, получаемой непосредственно плодом. Считается, что относительный риск реализации тератогенного эффекта радиационного излучения на плод становится значимым лишь при превышении порога в 5 мЗв (т.е. 50 мЗв для матери).

Например, при унилатеральной венографии нижней конечности без защиты живота плод получает лучевую нагрузку около 3 мЗв, при перфузионной сцинтиграфии легких с  $^{99}\text{Tc}$ -МАА — 0,18 мЗв, а при вентиляционной сцинтиграфии легких с  $^{133}\text{Xe}$  или  $^{99}\text{Tc}$ -ДТРА — 0,04–0,35 мЗв [96].

Очевидно, что назначение радиологических исследований по показаниям, даже в случае наличия беременности, может быть оправданным, так как позволяет провести раннюю и эффективную диагностику ВТ.

Наибольшей изученностью и доказательством эффективности из нелучевых методов в диагностике

тромбоза вен нижних конечностей и вен таза обладает импедансная плетизмография (ИПГ). Метод основан на расчете отклонения электрического импеданса в результате изменения объема крови в конечности. Однако если показатели чувствительности и специфичности ИПГ в отношении дистальных вен достаточно высоки, то в отношении проксимальных отделов эффективность метода значительно снижается. ИПГ мало эффективна в тех случаях, когда тромб не приводит к полной окклюзии просвета сосуда, а данные случаи встречаются достаточно часто. Для получения достоверного результата необходимо

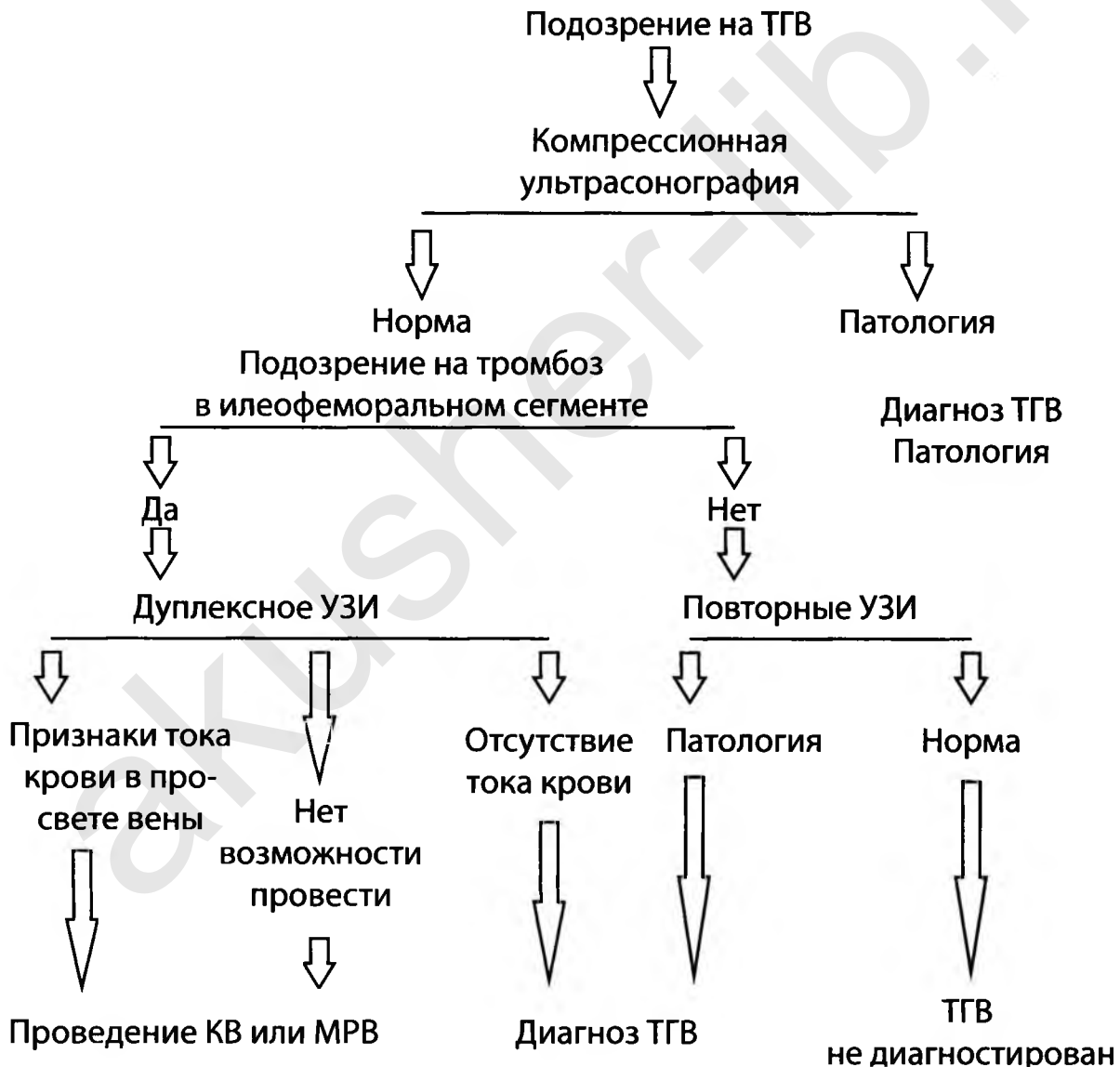
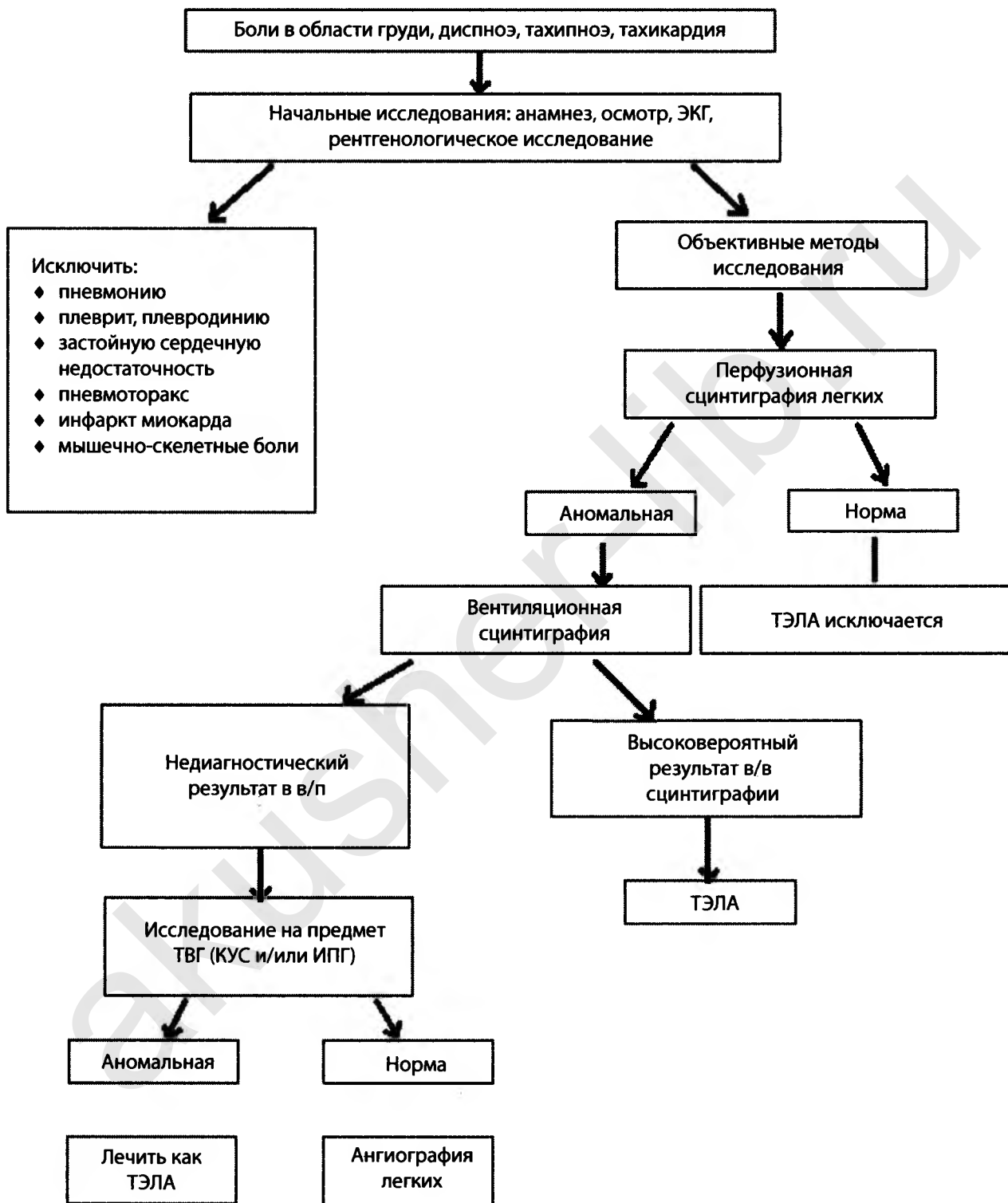


Рис. 24.14. Алгоритм диагностики беременных женщин при подозрении на ТГВ: КВ — контрастная венография. МРВ — магнитно-резонансная венография



**Рис. 24.15.** Алгоритм диагностики ТЭЛА у беременных: в/п — вентиляционно-перфузионная, ИПГ — импедансная плетизмография, КУС — компрессионная ультрасонография, ТВГ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии

проведение серийных тестов (последовательные ИПГ в течение 7–14 дней). Также эффективность ИПГ значительно снижается на последнем триместре беременности из-за сдавления увеличенной маткой сосудов малого таза [93, 96].

В целом диагностику тромбоза вен нижних конечностей у беременных в настоящее время рекомендуется выполнять по алгоритму, опубликованному в литературном обзоре *M. Nijkeuter et al.* [97] (рис. 24.14).

В отношении диагностики ТЭЛА у беременных женщин предлагается достаточно развернутая схема, опубликованная в монографии под ред. *А.Д. Макацария* и соавт. [96] (рис. 24.15).

### 24.8. Лучевая диагностика тромбоза венозных синусов головного мозга

Тромбозы вен оболочек и самого головного мозга встречаются несколько реже описанных выше локализаций. Согласно данным International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (Интернациональное исследование тромбоза мозговых вен и твердой мозговой оболочки) [98], чаще всего данные тромбозы носят сочетанный характер, поражаются более одного крупного венозного сосуда. В 86% случаев встречаются тромбозы поперечных синусов, в 62% — верхнего сагиттального синуса. Тромботическая окклюзия остальных синусов встречается реже: в 18% — прямой синус, в 17% — кортикальные вены, 12% — яремные вены, 11% — вена Галена и внутренние мозговые вены. Причем в 13% случаев у пациентов с тромбозом синусов твердой мозговой оболочки не отмечается характерной симптоматики, что в ряде случаев приводит к тяжелым последствиям или летальным исходам из-за отсутствия своевременной терапии [99].

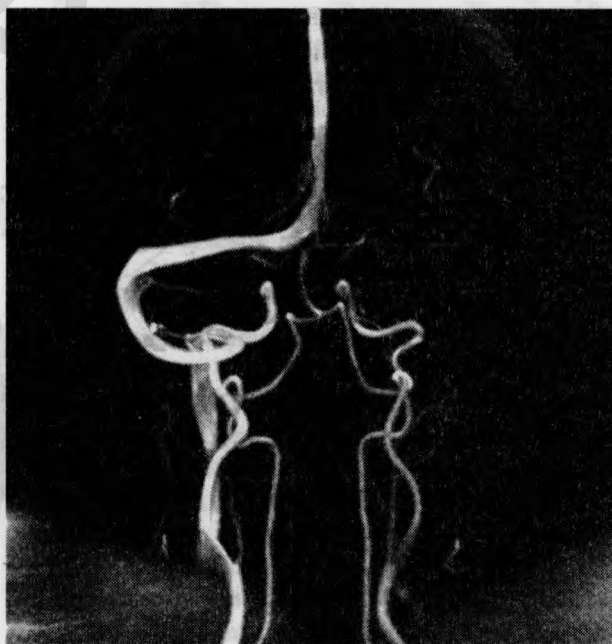
Факторами, повышающими риск развития тромбоза венозных синусов головного мозга (ТВГМ), считаются: атеросклероз, патология свертывающей системы крови (включая как врожденные, приобретенные заболевания, так и ассоциированные с приемом лекарственных препаратов), онкологические заболевания, инфекционные и гнойные процессы (генерализованные, в пределах области головы и шеи), травматическое поражение костей и мягких тканей головы и шеи [100].

Согласно клиническим рекомендациям National Imaging Associates, методом выбора в диагностике данной патологии считается МРТ. В первую очередь потому, что позволяет не только визуализировать

непосредственно тромб и оценить функциональную составляющую патологического процесса, но и дифференцировать воспалительный процесс от неопластического. Также с помощью МРТ одновременно оценивается объем и степень поражения ткани головного мозга. Исследование возможно как с введением парамагнитного контрастного препарата, так и нативно при наличии противопоказаний к введению контраста. Диагностическая ценность нативного исследования остается высокой по сравнению с другими видами визуализации [101].

T1- и T2-взвешенные изображения позволяют увидеть непосредственно тромботические массы в просвете венозного синуса. Для более точной диагностики и «подключения» функциональной оценки кровотока целесообразно применение МР-венографии.

Критериями тромбоза синуса являются наличие непосредственно дефекта МР-сигнала от кровотока, уменьшение или отсутствие МР-сигнала от кровотока выше уровня предполагаемого тромбоза, МР-признаки компенсаторного расширения венозных сосудов проксимальнее уровня предполагаемого тромбоза (рис. 24.16).



**Рис. 24.16.** Фазоконтрастная МР-ангиография, MIP-реконструкция. Отчетливо визуализируется отсутствие МР-сигнала от кровотока по левому поперечному синусу. Источник: L. Savelyeva, O. Bogomyakova, A. Tulupov, ECR 2011/C-1397

При одностороннем тромбозе поперечного синуса и/или яремной вены в ряде случаев отмечается расширение подкожных вен пораженной стороны.

Существуют новые методики, такие как молекулярная МР-визуализация, основанная на введении специальных парамагнитных наночастиц, совместимых с биологическими объектами. Принцип действия таких препаратов основывается на тропности определенных лигандов (пептиды, пептидомиметики и т.д.) к молекулам на поверхности клеток организма, т.н. таргетные молекулы (белки-интегрины, рецепторы, молекулы адгезии и др.). Используемый лиганд несет на себе т.н. частицу-носитель (липосома, полимерная частица, микросфера и др.), на которой располагаются частицы сигнального элемента (для МРТ используются частицы парамагнетика) (рис. 24.17).

Исследования *in vivo* подтвердили эффективность данного метода в дифференциальной диагностике воспалительных изменений стенки сосудов, начальных проявлений атеросклероза, определении стадии развития сформировавшейся атеросклеротической бляшки, определении наличия воспаления и кровоизлияния в атеросклеротической бляшке. Кроме того, представляется возможным точно определять зоны повреждения сосудистой стенки по наличию характерных отложений фибрина на эндотелии. Молекулярная МРТ позволяет оценивать не только строение, состояние стенки сосуда, но и периваскулярного

пространства на субмиллиметровом уровне. Причем исследователи подчеркивают высокие показатели специфичности данного вида диагностики [102].

Возможности клеточной и молекулярной МР-визуализации в настоящий момент исследуются.

Преимуществами МРТ являются:

- ◆ неинвазивность, позволяющая избежать возникновения целой группы осложнений, а также упростить саму методику и требования к персоналу, помещению;
- ◆ отсутствие лучевой нагрузки;
- ◆ способность ранней диагностики формирующихся тромбов и изъязвленных атеросклеротических бляшек. Это имеет большое значение, так как ранняя диагностика подобных состояний позволяет начать превентивную терапию и избежать осложнений свершившегося тромбоза как артериального, так и венозного русла.

## Литература

1. Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P. et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism // *Chest*. — 2010. — V. 138 (6). — P. 1432–1440.
2. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S. et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* — 2009. — V. 33. — P. 325–331.

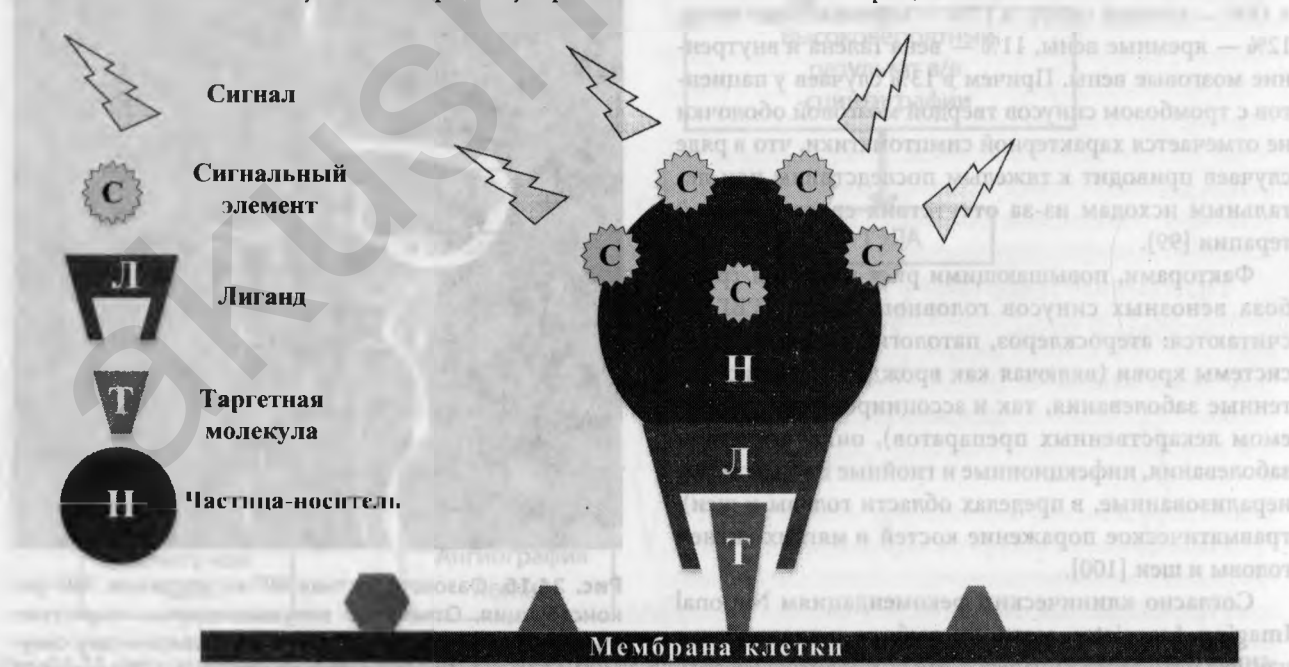


Рис. 24.17. Принцип работы методов молекулярной диагностики



3. *Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S. et al.* Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic // *Eur. Respir. J.* — 2009. — V. 33 (2). — P. 332–338.
4. *Fanikos J., Piazza G., Zayaruzny M., Goldhaber S.Z.* Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism // *Thromb. Haemost.* — 2009. — V. 102 (4). — P. 688–693.
5. *Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al.* Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated // *Thromb. Haemost.* — 2007. — V. 98 (4). — P. 756–764.
6. *Heit J.A.* The epidemiology of venous thromboembolism in the community // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — V. 28 (3). — P. 370–372.
7. *Biss T.T., Brandao L.R., Kahr W.H. et al.* Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children // *Br. J. Haematol.* — 2008. — V. 142 (5). — P. 808–818.
8. *Andrew M., David M., Adams M. et al.* Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE // *Blood.* — 1994. — V. 83 (5). — P. 1251–1257.
9. *Stein P.D., Kayali F., Olson R.E.* Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey // *J. Pediatr.* — 2004. — V. 145 (4). — P. 563–565.
10. *van Ommen C.H., Heijboer H., Buller H.R. et al.* Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 139 (5). — P. 676–681.
11. *Blanco-Molina A., Rota L.L., Di Micco P. et al.* Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use // *Thromb. Haemost.* — 2010. — V. 103 (2). — P. 306–311.
12. *Blanco-Molina A., Trujillo-Santos J., Tirado R. et al.* Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry // *Thromb. Haemost.* — 2009. — V. 101 (3). — P. 478–482.
13. *Pomp E.R., Lenselink A.M., Rosendaal F.R., Doggen C.J.* Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study // *J. Thromb. Haemost.* — 2008. — V. 6 (4). — P. 632–637.
14. *Коков Л.* Частная лучевая диагностика заболеваний сердца и сосудов / Под ред. С.К. Терновой // *Лучевая диагностика болезней сердца и сосудов. Национальное руководство.* — ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 582 с.
15. *Hamper U.M., De Jong M.R., Scutt L.M.* Ultrasound evaluation of the lower extremity veins // *Radiol. Clin. North. Am.* — 2007. — V. 45 (3). — P. 525–547.
16. *Kearon C.* Natural history of venous thromboembolism // *Circulation.* — 2003. — V. 107 (23). — P. 122–130.
17. *Kahn S.R., Ginsberg J.S.* Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — V. 164. — P. 17–26.
18. *Gottlieb R.H., Voci S.L., Syed L. et al.* Randomized prospective study comparing routine versus selective use of sonography of the complete calf in patients with suspected deep venous thrombosis // *Am. J. Roentgenol.* — 2003. — V. 180 (1). — P. 241–245.
19. *Righini M., Le Gal G., Aujesky D. et al.* Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism // *J. Thromb. Haemost.* — 2009. — V. 7 (3). — P. 406–412.
20. *Goodacre S., Sampson F., Stevenson M. et al.* Measurement of the clinical and cost-effectiveness of noninvasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis // *Health Technol. Assess.* — 2006. — V. 10 (15). — P. 1–168.
21. *Nielsen H.K., Husted S.E., Krusell L.R. et al.* Anticoagulant therapy in deep venous thrombosis. A randomized controlled study // *Thromb. Res.* — 1994. — V. 73 (3–4). — P. 215–226.
22. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) // *Lancet.* — 1999.
23. RIETE Investigators. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010.
24. *Тюрин И.Е.* Тромбоэмболия легочной артерии: возможности лучевой диагностики // *Атмосфера.* — 2005. — № 4. — Пульмонология и аллергология.
25. *Westermarck N.* On the roentgen diagnosis of lung embolism // *Acta radiologica.* — 1938. — V. 19 (4). — P. 357–372.
26. *Hampton A.O., Castleman B.* Correlation of postmortem chest teleroentgenograms with autopsy findings with special reference to pulmonary embolism and infarction // *Am. J. Roentgenol.* — 1940. — V. 43. — P. 305–326.
27. *Fletschner F.G.* Unilateral Pulmonary embolism with increased compensatory circulation through the unoccluded lung: roentgen observations // *Radiology.* — 1959. — V. 73 (4). — P. 591–597.
28. *Fletschner F.G.* Pulmonary embolism // *Clin. Radiol.* — 1962. — V. 13. — P. 169–182.
29. *Baron M.G.* Fletschner lines and pulmonary emboli // *Circulation.* — 1972. — V. 45 (1). — P. 171–178.



30. Stern P.D., Terrin M.L., Hales C.A. Clinical, laboratory, rentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease // *Chest*. — 1991. — V. 100 (3). — P. 598–603.
31. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) / National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). — 1999.
32. Worsley D.F., Alavi A., Aronchick J.M. et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study // *Radiology*. — 1993. — V. 189 (1). — P. 133–136.
33. Berberich J. Die roenthenographische Darstellung der Arterien und Venen am Lebenden // *Munchen Klin. Wochenschr.* — 1923. — V. 49. — P. 2226.
34. Moniz E.L. Reproduction of a cerebral arteriogram // *J. Radiol. Electrol. Med. Nuc.* — 1928. — V. 12. — P. 72.
35. Greitz T.L. A radiologic study of the brain circulation by rapid serial angiography of the carotid artery // *Acta Radiol. Supp.* — V. 9 (140). — P. 1–123.
36. Rabinov K., Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg // *Arch. Surg.* — 1972. — V. 104 (2). — P. 134–144.
37. Lensing A.W.A., Büller H.R., Prandoni P. et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: Improvement in observer agreement // *Thromb. Haemost.* — 1992. — V. 67. — P. 8–12.
38. Knipping H.W., Bolt W., Venrath H. et al. A new method of heart and lung function testing, the regional functional analysis in the lung and heart clinic by the radioactive noble gas xenon 133 (isotope thoracography) // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 1955. — V. 80 (31–32). — P. 1146–1147.
39. Quinn J.I., Whitley J.E., Hudspeth A.Q.S., Prichard R.W. Early clinical applications of lung scintiscanning // *Radiology*. — 1964. — V. 82 (2). — P. 315–317.
40. Wagner H.N. Jr., Sabiston D.C. Jr., McAfee J.G. et al. Diagnosis of Massive Pulmonary Embolism in Man by Radioisotope Scanning // *N. Engl. J. Med.* — 1964. — V. 271. — P. 377–384.
41. Harper P.V., Lathrop K.A., Jiminez F. et al. Technetium 99m as a scanning agent // *Radiology*. — 1965. — V. 85 (1). — P. 101–109.
42. Turkstra F., Kuijter P.M.M., van Beek E.J.R., Brandjes D.P.M. Value of compression ultrasonography for the detection of deep venous thrombosis in patients suspected of having pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.* — 1997.
43. Remy-Jardin M., Remy J., Wattinne L., Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique-comparison with pulmonary angiography // *Radiology*. — 1992. — V. 185 (2). — P. 381–387.
44. Tergen C.L., Maus T.P., Sheedy P.F. et al. Pulmonary embolism: diagnosis with contrast-enhanced electron-beam CT and comparison with pulmonary angiography // *Radiology*. — 1995. — V. 194 (2). — P. 313–319.
45. Goodman L.R., Curtin J.J., Meissen M.W. et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography // *American J. of Roentgenology*. — 1995. — V. 164 (6). — P. 1369–1374.
46. Eng J., Krishnan J.A., Segal J.B. et al. Accuracy of CT in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Systematic Literature Review // *Am. J. Roentgenol.* — 2004. — V. 183 (6). — P. 1819–1827.
47. Baldt M.M., Zontsich T., Stümpflen A. et al. Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis // *Radiology*. — 1996. — V. 200 (2). — P. 423–428.
48. Loud P.A., Katz D.S., Bruce D.A. et al. Deep Venous Thrombosis with Suspected Pulmonary Embolism: Detection with Combined CT Venography and Pulmonary Angiography // *Radiology*. — 2001. — V. 219 (2). — P. 498–502.
49. Cham M.D., Yankelevitz D.F., Shaham D. et al. Deep venous thrombosis: Detection by using indirect CT venography // *Radiology*. — 2000. — V. 216 (3). — P. 744–751.
50. Loud P.A., Grossman Z.D., Klippenstein D., Ray C.E. Combined CT venography and pulmonary angiography: a new diagnostic technique for suspected thromboembolic disease // *Am. J. Roentgenol.* — 1998. — V. 170. — P. 951–954.
51. Loud P.A., Grossman Z.D., Klippenstein D., Ray C.E. Lower extremity deep venous thrombosis in cancer patients: correlation of presenting symptoms with venous sonographic findings // *J. Ultrasound Med.* — 1998. — V. 17. — P. 693–696, 687–688.
52. Ghaye B., Szapior D., Willems V., Dondelinger R.F. Combined CT venography of the lower limbs and spiral CT angiography of pulmonary arteries in acute pulmonary embolism: preliminary results of a prospective study // *JBR-BTR*. — 2000. — V. 83. — P. 271–278.
53. Garg K., Mao J. Deep venous thrombosis: spectrum of findings and pitfalls in interpretation on CT veno-

- graphy // *Am. J. of Roentgenol.* — 2001. — V. 177. — P. 319–323.
54. *Brenner D.J., Hall E.J.* Computed tomography—an increasing source of radiation exposure // *New England J. of Medicine.* — 2007. — V. 357. — P. 2277–2284.
55. *Wrixon A.D.* New recommendations from the International Commission on Radiological Protection — a review // *Physics in medicine and biology.* — 2008. — V. 53. — P. 41–60.
56. Public access online at <http://www.acr.org/Quality-Safety/Appropriateness-Criteria>.
57. *Gottschalk A., Stein P.D., Goodman L.R., Sostman H.D.* Overview of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis II // *Nucl. Med.* — 2002. — V. 32 (3). — P. 173–182.
58. *Marten K., Engelke C., Funke M. et al.* ECG-gated multislice spiral CT for diagnosis of acute pulmonary embolism // *Clin. Radiol.* — 2003. — V. 58 (11). — P. 862–868.
59. *Shuman W.P., Leipsic J.A., Busey J.M. et al.* Prospectively ECG gated CT pulmonary angiography versus helical ungated CT pulmonary angiography: impact on cardiac related motion artifacts and patient radiation dose // *Eur. J. Radiol.* — 2012. — V. 81 (9).
60. *Scheffel H., Stolzmann P., Leschka S. et al.* Ventricular short-axis measurements in patients with pulmonary embolism: effect of ECG-gating on variability, accuracy, and risk prediction // *Eur. J. Radiol.* — 2012. — V. 81 (9). — P. 2195–2202.
61. *Sadigh G., Kelly A.M., Cronin P.* Challenges, controversies, and hot topics in pulmonary embolism imaging // *Am. J. Roentgenol.* — 2011. — V. 196 (3). — P. 497–515.
62. *Buhmann S., Herzog P., Liang J. et al.* Clinical evaluation of a computer-aided diagnosis (CAD) prototype for the detection of pulmonary embolism // *Acad. Radiol.* — 2007. — V. 14. — P. 651–658.
63. *Qanadli S.D., Hajjam M.E., Mesurolle B., Barre O. et al.* Pulmonary Embolism Detection: Prospective Evaluation of Dual-Section Helical CT versus Selective Pulmonary Arteriography in 157 Patients // *Radiology.* — 2000.
64. *Winer-Muram H.T., Rydberg J., Johnson M.S.* Suspected Acute Pulmonary Embolism: Evaluation with Multi-Detector Row CT versus Digital Subtraction Pulmonary Arteriography // *Radiology.* — 2004.
65. *Remy-Jardin M., Pistolest M., Goodman I.R. et al.* Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society // *Radiology.* — 2007. — V. 245 (2). — P. 315–329.
66. *Bettmann M.A., Baginski S.G., White R.D. et al.* ACR Appropriateness Criteria® Acute Chest Pain — Suspected Pulmonary Embolism // *J. Thorac Imaging.* — 2012. — V. 27. — Issue 4. — P. W86.
67. *Quiroz R., Kucher N., Zou K.H. et al.* Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review // *JAMA.* — 2005. — V. 293 (16). — P. 2012–2017.
68. *Perrier A., Nendaz M.R., Sarasin F.P. et al.* Cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism including helical computed tomography // *Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine.* — 2003. — V. 16.
69. *Gamsu G., Hirji M., Moore E.H. et al.* Experimental pulmonary emboli detected using magnetic resonance // *Radiology.* — 1984. — V. 152 (2). — P. 467–470.
70. *Moore E.H., Gamsu G., Webb W.R., Stulberg M.S.* Pulmonary embolus: detection and follow-up using magnetic resonance // *Radiology.* — 1984. — V. 153 (2). — P. 471–472.
71. *White R.D., Winkler M.L., Higgins C.B.* MR-imaging of pulmonary arterial hypertension and pulmonary emboli // *Am. J. Roentgenol.* — 1987. — V. 149 (1). — P. 15–21.
72. *Hatabu H., Geftter W.B., Kressel H.Y. et al.* Pulmonary vasculature: high-resolution MR imaging — work in progress // *Radiology.* — 1989. — V. 171 (2). — P. 391–395.
73. *Kluge A., Luboldt W., Bachmann G.* Acute pulmonary embolism to the subsegmental level: diagnostic accuracy of three MRI techniques compared with 16-MDCT // *Am. J. Roentgenol.* — 2006. — V. 187 (1). — P. 7–14.
74. *Revel M.P., Sanchez O., Lefort C. et al.* Diagnostic accuracy of unenhanced, contrast-enhanced perfusion and angiographic MRI sequences for pulmonary embolism diagnosis: results of independent sequence readings // *Eur. Radiol.* — 2013. — V. 23 (9). — P. 2374–2382.
75. *Thiele H., Nagel E., Paetsch I. et al.* Functional cardiac MR-imaging with steady-state free precession (SSFP) significantly improves endocardial border delineation without contrast agents // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2001. — V. 14 (4). — P. 362–367.
76. *Krishnam M.S., Tomasian A., Deshpande V. et al.* Non-contrast 3D steady-state free-precession magnetic resonance angiography of the whole chest using nonselective radiofrequency excitation over a large field of view: comparison with single-phase 3D contrast-enhanced magnetic resonance angiography // *Invest Radiol.* — 2008. — V. 43 (6). — P. 411–420.

77. Pruessmann K.P., Weiger M., Scheidegger M.B., Boesiger P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI // *Magn. Reson. Med.* — 1999. — V. 42 (5). — P. 952–962.
78. Oberholzer K., Romaneehsen B., Kunz P. et al. Contrast-enhanced 3D MR angiography of the pulmonary arteries with integrated parallel acquisition technique (iPAT) in patients with chronic-thromboembolic pulmonary hypertension CTEPH: sagittal or coronal acquisition? [in German] // *Rofo.* — 2004. — V. 176 (4). — P. 605–609.
79. van Beek E.J., Wild J.M., Fink C. et al. MRI for the diagnosis of pulmonary embolism // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2003. — V. 18 (6). — P. 627–640.
80. Fink C., Ley S., Schoenberg S.O., Reiser M.F., Kauczor H.U. Magnetic resonance imaging of acute pulmonary embolism // *Eur. Radiol.* — 2007. — V. 17 (10). — P. 2546–2553.
81. Hochegger B., Ley-Zaporozhan J., Marchiori E. et al. Magnetic resonance imaging findings in acute pulmonary embolism // *Br. J. Radiol.* — 2011. — V. 84 (999). — P. 282–287.
82. Stein P.D., Chenevert T.L., Fowler S.E. et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III) // *Ann. Intern. Med.* — 2010. — V. 152 (7). — P. 434–443.
83. Kluge A., Luboldt W., Bachmann G. Acute pulmonary embolism to the subsegmental level: diagnostic accuracy of three MRI techniques compared with 16-MDCT // *Am. J. Roentgenol.* — 2006. — V. 187 (1). — P. 7–14.
84. Rajaram S., Swift A.J., Capener D. et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR-angiography and unenhanced proton MR-imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Radiol.* — 2012. — V. 22 (2). — P. 310–317.
85. Revel M.P., Sanchez O., Couchon S. et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study // *J. Thromb. Haemost.* — 2012. — V. 10 (5). — P. 743–750.
86. Spritzer C., Norconk J. Jr., Sostman H., Coleman R. Detection Of Deep Venous Thrombosis By Magnetic Resonance Imaging // *Chest.* — 1993. — V. 104 (1). — P. 54–60.
87. Carpenter J.P., Holland G.A., Baum R.A. et al. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography // *J. Vasc. Surg.* — 1993. — V. 18 (5). — P. 734–741.
88. Sostman H.D., Jablonski K.A., Woodard P.K. et al. Factors in the technical quality of gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism in PIOPED III // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* — 2012. — V. 28 (2). — P. 303–312.
89. Трофимова Т.Н., Парижский З.М., Суворов А.С., Казначеева А.О. Физико-технические основы рентгенологии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Фотопроект и информационные технологии в лучевой диагностике. — СПб.: СПбАПО, 2007.
90. Maruschak E.A., Zubarev A.R. Ultrasound diagnostic of atypical venous thrombosis in the system of inferior vena cava as one of methods of differential diagnostic of thrombembolia of pulmonary artery from unclear source // *RMJ.* — 2013. — V. 3. — P. 33–36.
91. Chan W.S., Chunilal S.D., Lee A.Y. et al. Diagnosis of deep vein thrombosis during pregnancy: a pilot study evaluating the role of D-dimer and compression leg ultrasound during pregnancy // *Blood.* — 2002. — V. 100. — P. 275.
92. Child, Centre for Maternal and The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. CEMACH Saving Mothers' Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood safer. — 2003–2005, 2008.
93. Burgazli K.M., Bilgin M., Kavukçu E. et al. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis and approach to venous thromboembolism in obstetrics and gynecology // *J. Turkish-German Gynecol. Assoc.* — 2011. — V. 12. — P. 168–175.
94. Raskob G.E., Silverstein R., Bratzler D.W. et al. Surveillance for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Recommendations from a National Workshop // *Am. J. Prev. Med.* — 2010. — V. 38 (4). — P. 502–509.
95. Public access [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines). 2011.
96. Макацария А.Д. Беременность высокого риска. — М.: Медицинское информационное агентство, 2015. — 920 с.
97. Nijkeuter M., Ginsberg J.S., Huisman M.V. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review // *J. of Thromb. and Haemost.* — 2003. — V. 4. — P. 496–500.
98. Ferro J.M., Canhão P., Stam J., Bousser M.G. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) // *Barinagarrementeria F и Investigators, ISCVT. Stroke.* — 2004. — V. 35 (3). — P. 664–670.
99. Stam J., De Bruijn S.F.T.M., De Veber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis (Cochrane re-

- view) // The Cochrane Library. — Stroke. — 2003. — V. 34 (1). — P. 1054–1055.
100. *Yelwatkar S., Jain V.V.* Update on management of cerebral sinus venous thrombosis // J. MGIMS. — 2012. — V. 12 (2). — P. 13–16.
101. National Imaging Associates Radiology Standart Clinical Guidelines. — 2014.
102. *von Muhlen C., Bode C.* MRI, the technology for imaging of thrombi and inflammation // Haemostaseologie. — 2015. — V. 3.

akusher-lib.ru

### 25.1. Понятие о преэклампсии.

#### Эпидемиология

Преэклампсия (ПЭ) — мультисистемный синдром, связанный с беременностью, который клинически характеризуется впервые возникшей гипертензией (АД > 140/90 мм рт. ст.) после 20-й недели беременности, протеинурией (больше чем +1 или  $\geq 300$  мг/24 ч), отеками, которые купируются после родоразрешения в течение нескольких дней или недель.

Ранняя ПЭ развивается до 34 нед., поздняя — после 34 нед. беременности.

Преэклампсия — синдром, который почти более полувека имеет фенотипическое определение, принятое на основании того или иного консенсуса, а не на основе понимания патогенеза. Тем не менее из всех определений, существующих до настоящего времени, нам представляется наиболее удачным следующее: *преэклампсия* — гестационная гипертензия с впервые выявленной материнской почечной, печеночной, гематологической и неврологической дисфункцией и/или СЗРП.

Эклампсия чаще всего развивается как осложнение преэклампсии и проявляется судорогами.

Хроническая гипертензия — артериальная гипертензия  $\geq 140/90$  мм рт. ст., возникшая до 20 нед. беременности и сохраняющаяся в течение не менее 12 нед. после родов.

Преэклампсия на фоне хронической гипертензии диагностируется, когда у беременной с хронической гипертензией развиваются клинические проявления преэклампсии после 20 нед. беременности.

Гестационная гипертензия, или гипертензия беременных, — транзиторная гипертензия, которая характеризуется повышением АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. после 20 нед. беременности в отсутствие протеинурии и купируется после родоразрешения.

HELLP-синдром (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) — тяжелейшее осложнение ПЭ, проявляющееся соответственно гемолизом, повышением уровня печеночных ферментов в плазме и тромбоцитопенией. Впервые термин был введен в клиническую практику L.Weinstein в середине 1980-х годов. HELLP-синдром развивается, как правило, антенатально (в 70% случаев), а у 30% — в первые 48 ч — 7 дней после родов.

HELLP-синдром осложняет 0,5–1% всех беременностей и характеризуется высокой материнской и перинатальной смертностью.

В связи с недостаточной изученностью до сегодняшнего дня этиопатогенеза ПЭ, ее определение, по нашему мнению, носит весьма условный характер; поскольку за диагнозом «преэклампсия» могут стоять разные, с точки зрения этиопатогенеза, синдромы. В частности, до конца не ясно следующее.

- ◆ Преэклампсия и HELLP-синдром — «маски» других синдромов и/или болезней?
- ◆ Ранняя и поздняя преэклампсии — разные заболевания?
- ◆ Преэклампсия без и с СЗРП — разные болезни?

Исследования последних лет частично проливают свет на эти вопросы, но методы изучения пока далеки от совершенства, чтобы окончательно подтвердить существующие на сегодняшний день гипотезы.

**Эпидемиология.** ПЭ — тяжелое осложнение беременности, которое развивается у 2–14% беременных и считается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Около 50 тыс. женщин в мире сегодня ежегодно умирают от пре- и эклампсии. В США частота ПЭ составляет 5–8%, при этом к ее легким формам относятся 75% всех случаев, а к ранним тяжелым — 10%.

Согласно последнему отчету от «Confidential Enquiry into Maternal and Child Health», ПЭ остается второй причиной материнской заболеваемости и смертности в Великобритании после венозного тромбоэмболизма. Частота ПЭ в Великобритании 2–8%, с уровнем смертности 18/100 000 беременностей.

В 1/3 случаев ПЭ ассоциирована с СЗРП. Преждевременные роды, связанные с предотвращением дальнейшего прогрессирования ПЭ, составляют 15% от всех преждевременных родов. Смертность детей

у женщин с ПЭ в 5 раз выше, чем детей у женщин без данного осложнения.

Частота повторных ПЭ составляет около 60%, если ПЭ развивалась до 34 нед. беременности, и 10–20% — если ПЭ осложняла беременность в поздние сроки (более 34 нед.).

## 25.2. Диагностические критерии преэклампсии и факторы риска

Диагноз ПЭ основывается на материнском анамнезе, а также клинических и лабораторных признаках. Так, *симптомами и признаками тяжелой преэклампсии* считаются следующие.

- ◆ АД > 160/110 мм рт. ст.
- ◆ Нарушение функции почек (концентрация креатинина в сыворотке крови > 110 мкмоль/л, протеинурия > 5 г в суточной моче или олигурия < 500 мл/сут).

Таблица 25.1

Осложнения преэклампсии

Осложнения	Клинические проявления
Материнские: ЦНС	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Эклампсия</li> <li>◆ Отек мозга</li> <li>◆ Кровоизлияния в мозг</li> <li>◆ Отек сетчатки</li> <li>◆ Ретинальная слепота (отслойка сетчатки)</li> <li>◆ «Корковая» слепота (центрального генеза)</li> </ul>
Печень	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ HELLP-синдром</li> <li>◆ Острая жировая дистрофия печени</li> <li>◆ Разрыв печени</li> </ul>
Почки	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ ОПН</li> <li>◆ Почечный кортикальный некроз</li> <li>◆ Почечный тубулярный некроз</li> </ul>
Дыхательная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Отек легких</li> <li>◆ Отек гортани</li> </ul>
Система гемостаза	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Тромбоцитопения</li> <li>◆ ДВС</li> <li>◆ Микроангиопатическая гемолитическая анемия</li> </ul>
Роды	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ ПОНРП</li> <li>◆ Плацентарные инфаркты</li> <li>◆ Преждевременные роды</li> </ul>
Плодовые	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ СЗРП</li> <li>◆ Недоношенность</li> <li>◆ Смерть</li> <li>◆ Неврологические осложнения</li> </ul>

*Примечание:* ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ОПН — острая почечная недостаточность; ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; СЗРП — синдром задержки роста плода; HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения.

- ◆ Постоянные головные боли.
- ◆ Отеки сосочков зрительного нерва или нарушения зрения (нечеткость зрения, «мушки» перед глазами, диплопия, «слепые» зоны зрения, вспышки света («звездочки», светящиеся перед глазами) и т.д.).
- ◆ Гиперрефлексия, повышенные сухожильные рефлексы (+3).
- ◆ Отек легких, учащенное дыхание.
- ◆ Тошнота, рвота.
- ◆ Боли в животе, напряжение и боли в эпигастрии.
- ◆ Повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ).
- ◆ Тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ).
- ◆ Микроангиопатическая гемолитическая анемия.

Современное антенатальное ведение беременных подразумевает мониторинг возможных признаков ПЭ при каждом клиническом визите — измерение АД, анализ мочи и наличие отеков. В III триместре визиты к врачу должны быть чаще, особенно у пациенток с факторами риска.

Отеки, особенно лица и рук, часто присутствуют при ПЭ, но не являются патогномичным признаком, так как они характерны и для беременных женщин без ПЭ. Более того, другие формы гипертензивных расстройств также могут иметь место во время беременности и требуют дифференциальной диагностики с ПЭ.

Материнские проявления ПЭ могут быть обусловлены поражением практически всех органов в зависимости от тяжести ПЭ. В табл. 25.1 представлены непосредственные осложнения матери и плода при ПЭ.

Далее будут обсуждаться вопросы отдаленных последствий ПЭ.

### 25.2.1. Факторы риска и патогенез преэклампсии

Хотя проблеме ПЭ во всем мире уделяется пристальное внимание, глобальных изменений в интенсивной терапии этого осложнения беременности за последние 70 лет не произошло. Современные методы его лечения преимущественно носят симптоматический характер и не устраняют причину заболевания. Основные усилия исследователей направлены на изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития этого тяжелейшего осложнения беременности, и на разработку методов ранней его диагностики и профилактики.

По современным представлениям, ключевую роль в патогенезе ПЭ играют снижение перфузии пла-

центы, эндотелиальная дисфункция и ССВО, которые клинически проявляются классической триадой симптомов: артериальная гипертензия, протеинурия и отеки. В последние годы широкое распространение получили взгляды на ПЭ как на проявление системного воспалительного ответа. Фундаментальные исследования показали, что системное воспаление играет ключевую роль в развитии гораздо большего числа патологических процессов, чем предполагалось раньше.

На основании результатов многочисленных исследований и наблюдений выделены следующие *факторы риска ПЭ*.

- ◆ Первые роды.
- ◆ Нулевой паритет.
- ◆ Многоплодная беременность (гиперплацентоз).
- ◆ Резус-конфликт.
- ◆ Ожирение (индекс массы тела более 35).
- ◆ Хроническая артериальная гипертензия.
- ◆ Протеинурия.
- ◆ Возраст матери младше 20 и старше 35–40 лет.
- ◆ Инсулинорезистентность и сахарный диабет.
- ◆ Заболевания почек.
- ◆ Тяжелая ПЭ при предыдущей беременности и/или СЗРП в анамнезе.
- ◆ Семейный анамнез ПЭ.
- ◆ Сосудистая патология.
- ◆ Социальноэкономические факторы.
- ◆ Несбалансированное питание (дефицит кальция, магния, селена, антиоксидантов).
- ◆ Отцовские факторы (специфические гены).
- ◆ Отцы испанского происхождения (латиноамериканцы).
- ◆ Черная раса.
- ◆ Антифосфолипидный синдром.
- ◆ Генетическая тромбофилия и гипервискозность крови.
- ◆ Заболевания соединительной ткани, коллагенозы.
- ◆ Повышенный уровень свободного тестостерона в крови.
- ◆ Трисомия по 13-й хромосоме.
- ◆ Фетальные (генетические) факторы от донорских яйцеклеток.
- ◆ Дефицит витамина D у матери во время беременности.

С давних времен известно, что *плацента* — это «источник» ПЭ. Наличие плаценты — необходимый и достаточный фактор для развития ПЭ. Присутствие плода необязательно, так как ПЭ развивается, например, при таких состояниях, как пузырный занос.



То, что *возраст* считается фактором риска ПЭ, возможно, объясняется прогрессированием эссенциальной гипертензии и атеросклеротических изменений.

Все больше данных свидетельствует о *наследственной предрасположенности* к этому заболеванию. У женщин, имеющих семейный анамнез ПЭ, риск данного осложнения возрастает в 2–5 раз. Анализ характера наследования тяжелых форм ПЭ позволил сделать вывод о рецессивном типе наследования генов, отвечающих за развитие этой патологии.

Роль *этнической принадлежности* была впервые описана в 1984 г. Chelsey. В своих исследованиях Rath и соавт. выявили более высокую частоту ПЭ у чернокожих женщин.

Считается, что более высокая заболеваемость ПЭ у афроамериканок ассоциируется с более высоким полиморфизмом HLA-G (*Human Leucocyte Antigen G*). HLA-G — вариант МНС I (*Major Histocompatibility Complex I*), впервые обнаруженный на поверхности экстравиллезного трофобласта в 1990 г. исследовательскими группами Elis и Kovats. В то же время классические HLA на поверхности синцитиотрофобласта не обнаружены. HLA-G обладает минимальным полиморфизмом и обеспечивает толерантность организма женщины к наполовину чужеродным антигенам плода, предотвращая атаку НК-клеток. Показано, что при ПЭ уровень HLA-G снижен.

В исследованиях Gensini (2002) показано, что при гомозиготном генотипе по аллелю «D» ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) изменяется кровоток в маточной и пупочной артериях и повышается риск повторных случаев ПЭ и СЗРП. Точечная мутация («G894T») гена NO-синтазы ассоциируется с высоким риском ПЭ, в частности ее тяжелой формы — HELLP-синдрома, а также с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Определенную роль в формировании предрасположенности к ПЭ играет полиморфизм гена фактора некроза опухоли-альфа.

Уже не вызывает сомнений существенная роль генетических нарушений в развитии ПЭ, однако не существует одного-единственного гена, ответственного за развитие этого осложнения беременности. ПЭ является мультигенным и мультифакторным заболеванием.

Большую роль в развитии ПЭ отводят *плацентарным факторам*. Стимулом к развитию данной концепции стало наблюдение, известное с древнейших времен: после родов симптомы ПЭ безвозвратно

исчезают. Возможно, при увеличении размеров плаценты усиливается продукция различных плацентарных факторов, участвующих в патогенезе ПЭ. Так, клинические проявления ПЭ нарастают в III триместре беременности, когда плацента достигает максимальных размеров.

Риск ПЭ увеличивается при гиперплацентозе. Впервые понятие «гиперплацентоз» было введено в клиническую практику Jeffcoate в 1959 г. Эта патология может наблюдаться при пузырном заносе, гестационном диабете, многоводии, многоплодной беременности. Так, у беременных с гестационным диабетом риск ПЭ в 4 раза выше, чем при физиологическом течении беременности. У беременных двойней риск ПЭ увеличивается в 3 раза. До сих пор однозначного научного объяснения этому феномену не найдено. Возможно, данное явление обусловлено гиперплацентозом, развитием ишемии плаценты вследствие увеличения потребности в кислороде и формированием относительной плацентарной недостаточности; более высокое содержание отцовских антигенов свидетельствует в пользу иммунологической теории.

Исследования, посвященные *иммунологическим причинам* развития ПЭ, очень интересны. Фетоплацентарный комплекс несет наполовину чужеродные для женщины антигены и является своего рода аллотрансплантатом. Во время беременности развивается состояние физиологической иммуносупрессии, препятствующее отторжению плодного яйца. Замечено, что риск ПЭ увеличивается при смене полового партнера и коррелирует с постоянным использованием средств механической контрацепции. Это можно объяснить формированием иммунной толерантности к антигенам отца, попадающим в организм женщины со спермой, что препятствует отторжению плода на протяжении периода гестации.

Установлено, что несомненный фактор риска ПЭ — *характер питания*. Так, в эндемичных областях, в которых обнаруживается дефицит тех или иных микроэлементов и витаминов, отмечается большая частота ПЭ. Учитывая ключевую роль плацентарной ишемии и оксидативного стресса в развитии ПЭ, были проведены многочисленные исследования с целью определения влияния пищевых продуктов на развитие ПЭ и эффективности антиоксидантов в терапии этого осложнения беременности. Например, в Колумбии, где употребление продуктов, богатых кальцием, соевыми белками, линолевой кислотой, высокое, отмечается значительно более низкая частота ПЭ. В то же время результаты попыток использовать линолеву кислоту

у беременных с уже развившейся ПЭ оказались разочаровывающими: не наблюдалось позитивного влияния ни на величину АД, ни на гемостазиологические параметры, ни на исходы заболевания.

В тех местностях Китая, где отмечался дефицит селена в воде, частота ПЭ была значительно выше. Добавление селена в пищевой рацион беременных дало положительный эффект: частота тяжелых форм ПЭ снизилась. Объясняется это тем, что селен является компонентом активного центра фермента глутатионпероксидазы, который обеспечивает восстановление гидроперекисей.

Важную роль в развитии ПЭ играет кальций. При пониженном содержании ионов кальция в сыворотке наблюдается снижение продукции NO — эндотелиального релаксирующего фактора, обеспечивающего вазодилатацию и обладающего антиагрегантными и противовоспалительными свойствами. Нарушение синтеза NO может стать причиной развития патологических процессов, характерных для ПЭ. Так, в Индии, где наблюдается дефицит кальция, выявлена более высокая частота ПЭ. С целью определения эффективности добавления кальция в пищевой рацион беременных для профилактики ПЭ были проведены многочисленные исследования в разных странах мира. Данные этих исследований оказались весьма противоречивыми. Например, исследования, включающие женщин из Эквадора и Индии, свидетельствовали об эффективности профилактического применения кальция. А вот исследование CPER — «кальций для профилактики преэклампсии» (Levine и соавт., 1997), включавшее более 4 тыс. женщин из Северной Америки, дало противоположные результаты. Даже проведенные в последние годы метаанализы не смогли однозначно доказать или опровергнуть эффективность применения кальция для профилактики ПЭ. Результаты исследования Villar и Belizan (2000) свидетельствуют о том, что добавление кальция в пищевой рацион беременных эффективно только в тех регионах, где отмечается недостаточность этого микроэлемента.

С нашей точки зрения, особенностью преэклампсии как патологического состояния является развитие порочного круга изменений, которые раз появившись способствуют возникновению ряда новых патологических изменений, в свою очередь, поддерживающих и аггравирующих предшествующие изменения.

С этой точки зрения, если принять тромбофилию как постоянно присутствующий фактор у женщин

с генетической тромбофилией или АФС, первые ее эффекты представляются нам как дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта; неполноценная плацентация и, как следствие, эндотелиопатия. Все эти процессы, в свою очередь, становятся дальнейшей причиной снижения перфузии плаценты.

К дополнительным факторам, поддерживающим и усугубляющим сниженную перфузию плаценты, относится тромбирование маточно-плацентарных сосудов, вплоть до полного блока микроциркуляции, когда возможны и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, и антенатальная гибель плода, а на более ранних этапах блокада микроциркуляции при ПЭ может носить поистине катастрофический характер и сопровождаться такими клиническими проявлениями, как HELLP-синдром, эклампсия, острая почечная недостаточность вплоть до развития полиорганной недостаточности.

Идея о том, что в основе патогенеза ПЭ лежит активация эндотелия, принадлежит Roberts и соавт. (1989). Они обнаружили гломерулоэндотелиоз у беременных с ПЭ — морфологическое изменение, не встречающееся ни при какой другой форме гипертензии и представляющее собой увеличение гломерулы вследствие гипертрофии эндотелия. Об исключительной важности эндотелиальной дисфункции в патогенезе ПЭ свидетельствует увеличение риска этой патологии у женщин с системными васкулитами, сахарным диабетом.

Под активацией эндотелиальных клеток понимают нарушение их дифференцировки, типично индуцированное действием цитокинов и приводящее к формированию прокоагулянтного и провоспалительного фенотипа эндотелиального слоя [Blake et al., 2001]. Дисфункция эндотелиальных клеток может быть результатом действия различных факторов: нарушенного кровотока, гипоксии, цитокинов, активированных лейкоцитов и тромбоцитов, продуктов перекисного окисления липидов, антифосфолипидных антител.

Нарушение функции эндотелия приводит к формированию вазоспазма, увеличению проницаемости стенок сосудов, активации свертывающей системы крови. Эти процессы лежат в основе развития общеизвестных симптомов ПЭ: артериальной гипертензии, протеинурии, отеков.

Активация эндотелия и лейкоцитов являются неразрывно связанными процессами. В условиях хрони-

ческого патологического процесса, каковым является и ПЭ, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия могут замыкать порочный круг, в результате которого развиваются системный воспалительный ответ, тотальное повреждение эндотелия и нарушение функций всех органов и систем организма.

Биохимическими маркерами активации эндотелия служат синтез и секреция различных продуктов эндотелиальных клеток, включая эндотелин-1, тромбоксан, фибронектин, различные молекулы адгезии, а также снижение экспрессии вазодилататоров, в частности простаглицлина, повышение чувствительности к вазоконстрикторным стимулам.

Таким образом, в основе патогенеза ПЭ лежит универсальный механизм активации процессов воспаления в ответ на воздействие повреждающего фактора. Степень активации системного воспалительного ответа определяет выраженность клинической картины: от бессимптомного становления патологического процесса при сохранении баланса про- и противовоспалительных медиаторов (II стадия ССВО, согласно общепринятой классификации), формирования тотальной эндотелиальной дисфункции и выраженных клинических проявлений ПЭ (III стадия ССВО), вплоть до развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности (IV–V стадии ССВО).

Сегодня в качестве ведущего фактора, который обуславливает формирование системного воспалительного ответа и тотальной дисфункции эндотелия в организме женщины при ПЭ, рассматривается плацентарная ишемия.

*Дефекты плацентации*, выявляемые при ПЭ, приводят к нарушению маточно-плацентарного кровотока и к развитию ишемии плаценты. С. Becker (1948) показал, что нарушение гемодинамического равновесия плацентарного кровотока вызывает повышение сопротивления децидуальных артериальных сосудов. Теория недостаточности плацентарного кровотока, как причины ПЭ, получила подтверждение и в экспериментах на животных. Так, O. Savanagh в 1977 г. обнаружил повышение системного артериального давления у животных с компрессией *a. uterina* и плацентарной ишемией, а Eder и McDonald (1987), искусственно создавая недостаточность маточно-плацентарного кровотока путем пережатия маточной артерии у крыс на 3-й неделе гестации, наблюдали значительное повышение АД, протеинурию, а также гистоморфологические изменения в области клубочков, аналогичные обнаруживаемым у женщин с ПЭ.

Итак, при определенной генетической предрасположенности и наличии факторов риска нарушаются процессы плацентации и развивается патологический процесс в организме беременной, основу которого составляет системный воспалительный ответ. Однако исследователям предстоит дать ответ на ряд нерешенных вопросов — в частности, *какова причина активации системного воспаления, обуславливающего развитие ПЭ?*

Безусловно, большое значение имеет изучение *ранних механизмов формирования ССВО при ПЭ*.

Вероятно, дефекты плацентации запускают патологический механизм воспаления, но при этом они считаются не причиной ПЭ, а мощным предрасполагающим фактором к его развитию. Так, недостаточность маточно-плацентарного кровотока служит причиной СЗРП, однако при ПЭ последняя выявляется не всегда; нередко плод имеет нормальные, а иногда даже крупные размеры. Кроме того, при СЗРП, сопровождающемся ишемией плаценты, ПЭ развивается отнюдь не всегда.

Таким образом, основные звенья патогенеза ПЭ включают:

- ◆ дефекты глубины инвазии трофобласта и формирования плаценты;
- ◆ ишемию плаценты, развивающуюся вследствие нарушения процессов плацентации;
- ◆ тотальную эндотелиальную дисфункцию как результат формирования системного воспалительного ответа организма беременной;
- ◆ плацентарные факторы, обеспечивающие взаимосвязь между локальной гипоксией плаценты с развитием системного воспалительного ответа при ПЭ. Несмотря на многочисленные исследования, это связующее звено, т.н. фактор «Х», пока остается загадкой.

Возможно, в роли связующего звена выступают микрочастицы (плацентарные, тромбоцитарные), повышенный уровень sFlt (растворимый рецептор VEGF), свободные радикалы и провоспалительные цитокины.

Хорошо известно, что гипоксия (как в рамках тромбофилии, так и при ряде патологических состояний — хронической анемии, астме и др.) индуцирует экспрессию множества факторов, ведущих к эндотелиальной дисфункции (оксидативный стресс → лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы → свободные радикалы → повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α) → дисфункция эндотелия → системный воспалительный ответ). Фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1), модулирует экспрессию

фактора Flt-1, VEGF-R1 (рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста А — VEGF-A). VEGF-R1 существует в двух формах: мембранно-связанной и растворимой (sFlt-1). sFlt-1 имеет высокое сродство к VEGF-A. Flt-1 в основном экспрессируют эндотелиальные клетки, моноциты/макрофаги. Flt-1 также локализован в синцитиотрофобластном слое и эндотелиальных клетках плацентарных ворсин.

К факторам, регулирующим ремоделирование и формирование плаценты, также относятся плацентарный фактор роста и его рецептор KDR/Flt-1 (VEGF-R2); эндоглин (Eng) — поверхностный клеточный корецептор трансформирующих факторов роста-бета-1 и -бета-3 (TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3). Известно, что TGF- $\beta$ 3 предотвращают инвазию трофобласта и значительно экспрессированы в плацентах женщин с ПЭ. И TGF- $\beta$ 1, и TGF- $\beta$ 3 — потенциальные ингибиторы дифференцировки и миграции клеток трофобласта. Экспрессия TGF- $\beta$ 3 повышена в плаценте при ПЭ. Ингибиторные эффекты TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 требуют связывания последних с Eng.

Дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами считается важнейшей причиной нарушения васкуляризации плаценты и развития в дальнейшем ПЭ и СЗРП. При ПЭ выявляются повышенные уровни таких антиангиогенных факторов, как sFlt-1 и sEng (растворимые Flt-1 и Eng). Более того, степень повышенной экспрессии этих антиангиогенных факторов коррелирует с тяжестью ПЭ. И sFlt-1, и sEng — варианты поверхностных рецепторов ангиогенных факторов, в частности sFlt-1 — сплайсинг-вариант VEGF-R1. Его повышенный уровень начинает определяться в среднем за 5 нед. до клинической манифестации ПЭ, что может иметь предиктивное значение в клинической практике.

Ряд исследований доказал центральную роль нарушения VEGF-сигналов и повышенного уровня sFlt-1 в развитии симптомов ПЭ. Так, экзогенное введение беременным крысам sFlt-1 вызывало развитие протеинурии, гломерулярного эндотелиоза и гипертензии. У небеременных мышей антитела против VEGF индуцируют повреждения гломерулярного эндотелия и протеинурию. Более того, использование ингибиторов VEGF у раковых больных с целью снижения опухоль-ассоциированного неоангиогенеза приводит к появлению побочных эффектов, схожих с ПЭ, — гипертензии, протеинурии, поражению гломерулярного эндотелия почек, повышению уровня ферментов печени, отеку мозга и лейкоэнцефалопатии.

В последнее время особое внимание уделяется изучению роли одного из вариантов sFlt — sFlt-14, ко-

торый характерен только для приматов. При ПЭ его экспрессия значительно повышена и источником являются в основном аномальные участки (кластеры) дегенеративных синцитиотрофобластов, известных как синцитиальные узлы. Характерно, что sFlt-14 способен нейтрализовать активность VEGF в дистальных органах, которые поражаются при ПЭ, в частности в почках.

Так же как и sFlt, уровни sEng увеличиваются за несколько недель до первых симптомов ПЭ. При одновременном повышении sFlt и sEng развиваются тяжелые формы ПЭ, включая HELLP-синдром. Таким образом, sFlt и sEng вызывают дисфункцию эндотелия за счет антагонизма с VEGF- и TGF- $\beta$ 1-сигналами. При ПЭ плацентарная секреция sFlt и sEng (двух эндогенных циркулирующих антиангиогенных факторов) соответственно ингибирует VEGF- и TGF- $\beta$ 1-сигналы в сосудистом русле. Это в результате приводит к дисфункции эндотелиальных клеток, включая снижение продукции NO, простаглицлина, выбросу прокоагулянтов, что в конечном счете меняет естественные антикоагулянтные и вазодилаторные свойства на прямо противоположные, способствуя вазоконстрикции и тромбозу сосудов микроциркуляции с развитием в дальнейшем ДВС-синдрома и ССВО.

В настоящее время обсуждаются вопросы генетических полиморфизмов факторов ангиогенеза и sFlt, и sEng. Однако единого мнения о каузальной роли какого-либо из них еще нет. Однако у женщин с трисомией 13-й хромосомы выявляется повышенная встречаемость ПЭ, что может свидетельствовать в пользу того факта, что экспрессия генов или их множественные вариации могут способствовать развитию ПЭ. Характерно, что ген Flt-1 локализован на 13-й хромосоме.

Открытие роли факторов ангиогенеза и антиангиогенеза в патогенезе ПЭ играет огромное значение, поскольку за почти 5 нед. до клинических проявлений ПЭ можно прогнозировать ее развитие и, соответственно, принять определенные меры, в частности это касается терапии глюкокортикоидами с целью подготовки легкого плода к профилактике острого респираторного дистресс-синдрома в условиях преждевременного родоразрешения.

С другой стороны, открываются, хотя и сомнительные, но перспективы возможного лечения ПЭ. Так, в экспериментах на модели ПЭ у крыс было показано, что лечение при помощи VEGF улучшает показатели клубочковой фильтрации и эндотелиальной функции, а также способствует снижению артериального давле-

ния, ассоциированного с ишемией плаценты и повышенной экспрессией sFlt-1.

Как уже выше указывалось, причин, которые могут вести к нарушению про- и антиангиогенного баланса, может быть множество: помимо гипоксии и оксидантного стресса, которые непосредственно могут вызывать дисфункцию эндотелия, большое значение имеют *коагуляционные факторы*. Последние как через тромбообразование и, следовательно, через гипоксию, так и через не связанные с внутрисосудистым тромбообразованием механизмы могут влиять на про- и антиангиогенный баланс, провоспалительный статус и дисфункцию эндотелия.

В частности, не только тканевый фактор, но и тромбин опосредуют ряд биологических эффектов экстравакулярно через рецепторы, активируемые протеазами (PAR(s)), которые представлены на поверхности различных типов клеток. Действуя через эти рецепторы, тромбин осуществляет воспалительные и антиангиогенные эффекты. К тромбину чувствительны PAR-1-, PAR-3- и PAR-4-рецепторы. PAR-2-рецептор чувствителен к активной форме фактора X — протромбиназе (FXa) и комплексу TF—FVIIa. PAR-1 выступает как более универсальный рецептор, чувствительный и к тромбину, и к комплексу TF—FVIIa, и к FXa.

Активированный протеин C (APC), являясь ключевой протеазой естественного антикоагулянтного пути протеина C, также обладает экстравакулярными эффектами. APC, связываясь со своим рецептором (эндотелиальным рецептором протеина C — EPCR), способен активировать PAR-1, равно как и тромбин, но вызывает качественно другой ответ в отличие от тромбина: противовоспалительный и цитопротективный.

Критическим медиатором сигнала, генерируемого после активации APC—EPCR—PAR-1 оси, является повышенная продукция сфингозин-1-фосфата (*sphingosin-1-phosphate*) — биоактивного липида. Дифференцированные эффекты APC и тромбина при связывании с PAR-1 коррелируют с взаимодействием (*cross-talk*) между PAR-1 и S1P (сфингозин-1-фосфат) рецепторами 1 и 3 соответственно. Защитный эффект APC на проницаемость эндотелиальных клеток опосредуется S1P рецепторами 1; тромбин повышает проницаемость с помощью S1P рецептора 3.

Цитопротективные эффекты APC связывают с его способностью разрушать экстрацеллюлярные гистоны. Каузальная роль высвобождения гистонов из поврежденных тканей в поддержании воспаления

и дальнейшего цитотоксического эффекта была экспериментально показана на моделях сепсиса. Высвобождение гистон-ДНК-комплекса считается интегральной частью ответа организма хозяина на воспаление и/или инфекцию и обеспечивает провоспалительный и протромботический эффекты.

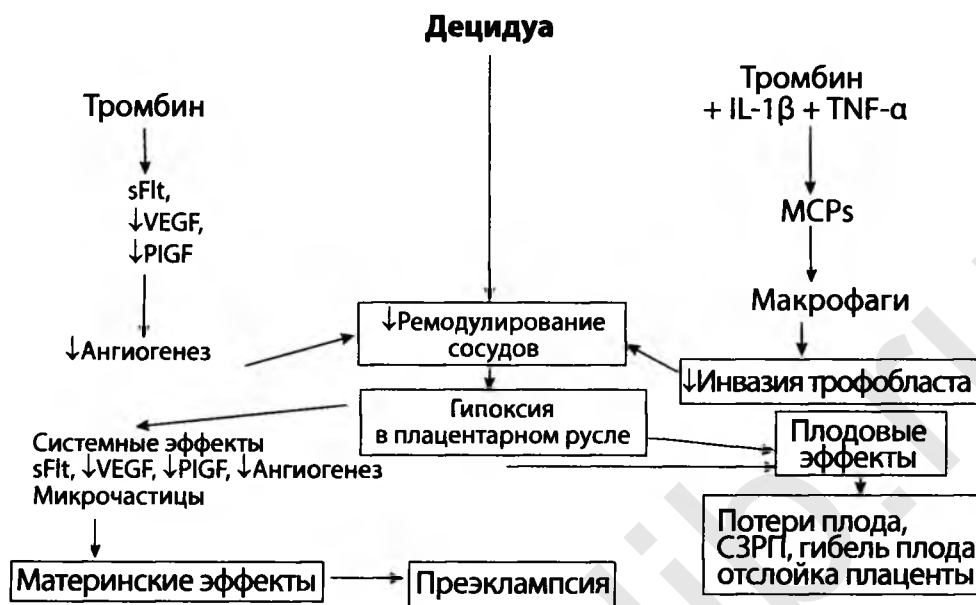
Усиление в III триместре провоспалительных тенденций наряду с эндотелиопатией (в результате циркуляции АФА, гипергомоцистеинемии и, как следствие, оксидантного стресса с образованием производных реактивного кислорода и других продуктов перекисного окисления липидов) относится к дополнительному триггеру развития ПЭ и других плацентоассоциированных сосудистых катастроф (ПОНРП, АГП, HELLP-синдром).

Поскольку процессы воспаления, активации системы комплемента, гиперкоагуляции и тромбообразования тесно взаимосвязаны, то, с нашей точки зрения, успешная профилактика указанных выше осложнений возможна при условии:

- а) раннего начала профилактики еще в фертильном цикле или по крайней мере с этапов, когда идут процессы имплантации бластоцисты и инвазии трофобласта — до завершения плацентации и окончательного становления плацентарного сосудистого русла;
- б) применения в качестве базового препарата низкомолекулярного гепарина, который в отличие от других, даже более современных, противотромботических препаратов обладает противовоспалительными, антикомплементарными и анти-TFPI-эффектами.

Работы С. J. Lockwood и соавт. свидетельствуют, что в I триместре тромбин значительно повышает уровень sFlt, секретируемого безлейкоцитарным монослоем децидуальных клеток. Интересно, что в отличие от тромбина провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) таким эффектом на секрецию sFlt не обладают, хотя вызывают другие эффекты, в частности рекрут моноцитов и активацию экспрессии хемокинов в культуре децидуальных клеток в I триместре.

Другой интересной особенностью синтеза sFlt считается тот факт, что только в I триместре тромбин повышает секрецию sFlt. Тромбин-ассоциированный синтез sFlt блокируется при ингибировании тромбина (например, гирудином), что еще раз демонстрирует необходимость активного тромбина для индукции синтеза sFlt. Этот факт во многом объясняет, почему необходимо уже в I триместре беременности снижать уровень тромбинемии в условиях тромбофилии



**Рис. 25.1.** Роль тромбинемии, воспаления в нарушении ангиогенеза, ишемии плаценты и плацента-ассоциированных осложнениях беременности:

СЗРП — синдром задержки роста плода; IL-1 $\beta$  — интерлейкин-1-бета; MCPs — мембранные кофакторные протеины, PIGF — плацентарный фактор роста; sFlt — растворимый рецептор VEGF; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли-альфа; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста

и положительные результаты от ранней антикоагулянтной профилактики.

Таким образом, если суммировать децидуальные эффекты в иницировании развития ПЭ в дальнейшем, то можно выделить два больших кластера эффектов: *эффекты тромбина* и *эффекты провоспалительных цитокинов*, которые, нередко взаимодействуя в содружестве, вызывают нарушение про-/антиангиогенного баланса, как следствие, нарушение ремоделирования сосудов и плацентарную гипоксию. В свою очередь гипоксия плаценты замыкает порочный круг нарушений за счет широкого спектра гипоксия-ассоциированных патологических процессов: системный выброс sFlt в материнский кровоток, снижение уровня факторов роста VEGF и PIGF с дальнейшими клиническими проявлениями со стороны матери и плода (рис. 25.1).

### 25.3. Изучение роли микрочастиц в патогенезе преэклампсии. Физиологические и патологические их эффекты

Гипоксия считается одним из важных этиопатогенетических факторов выделения большого количества микрочастиц, роль которых в настоящее время

активно изучается как в патогенезе ПЭ, так и других патологических состояний.

Микрочастицы (МЧ) представляют собой «пузырьки», или везикулы, высвобождаемые клеточной поверхностью при «выпузыривании» плазматической мембраны. Размер их колеблется от 0,1 до 1 мкм и изначально эти частицы называли «тромбоцитарной пылью», когда в 1967 г. было открыто, что бестромбоцитарная плазма содержит прокоагулянтный субклеточный фактор. В последние десятилетия выяснилось, что большое количество разнообразных клеток может стать источником таких МЧ в условиях их активации и/или апоптоза: это эндотелиальные клетки, тромбоциты, лейкоциты, эритроциты и гладкомышечные клетки сосудов, а также клетки плацентарной ткани. Подобно родительским клеткам, МЧ имеют фосфолипидный бислой, однако перераспределение различных типов фосфолипидов на мембране МЧ отличается от такового на поверхности клеток, так как в процессе формирования МЧ фосфолипиды, включая фосфатидилсерин, перемещаются на внешний листок плазматической мембраны МЧ. Кроме того, МЧ могут экспонировать на своей поверхности антигены и молекулы адгезии, сходные с «родительскими» клетками, хотя относительная концентрация их может быть различной.

В противоположность МЧ, экзосомы секретируются из внутриклеточных мультивезикулярных телец и имеют размеры от 30 до 90 нм. Экзосомы содержат цитозольные протеины или протеины из эндоцитарного компартмента или плазматической мембраны. Существует точка зрения, что экзосомы модулируют иммунный ответ, обеспечивая антиген-презентацию, но могут также подавлять иммунный ответ через экспозицию Fas-лиганда (FasL). Возможно, экзосомы вовлечены в супрессию Т-лимфоцитарной активации во время беременности и тем самым обеспечивают иммуопривилегированность плода. Роль экзосом до конца еще не изучена и требует дальнейших исследований.

Плацента считается источником МЧ, а поскольку ПЭ — «плацентарная болезнь», то и МЧ рассматриваются как один из возможных плацентарных факторов развития ПЭ. Однако МЧ из циркулирующих клеток крови и эндотелия участвуют в патогенезе ключевых нарушений при ПЭ, включая воспаление, активацию коагуляции и эндотелиальную дисфункцию.

Существует точка зрения, что МЧ постоянно секретируются в кровотоки. Однако, по-видимому, это не совсем так. К примеру, плацентарные МЧ эпизодически выделяются в системный кровоток, в частности после эпизодов ишемии плаценты.

Во время беременности к дополнительному источнику МЧ (помимо тромбоцитов, эритроцитов, лей-

коцитов и эндотелиальных клеток) относятся клетки трофобласта. Фракция плацентарных МЧ в условиях физиологической нормы составляет лишь 1,5–3%. Основная масса МЧ представлена тромбоцитарными (97–99%) МЧ, остальная их часть эндотелиального (0,4–1%) и эритроцитарного (0,6–2,7%) происхождения. Общее количество всех секретируемых в кровотоки МЧ во время беременности значительно колеблется в зависимости от триместра. Количество МЧ в 12 нед. снижено по сравнению с послеродовым периодом.

Работы A.R. Lok и соавт. свидетельствуют, что максимальное количество МЧ обнаруживается в 28 нед. беременности. В то же время значительное повышение абсолютного количества плацентарных МЧ наблюдается в 36 нед. гестационного срока, что, по-видимому, происходит из-за увеличения объема плаценты.

В то же время снижение концентрации МЧ в I триместре может объясняться увеличением объема циркулирующей крови. Именно колебания ОЦК во время беременности, в т.ч. при ПЭ (гемоконцентрация), затрудняют исследования о роли МЧ в патогенезе ПЭ и в условиях физиологического течения беременности. И хотя биологическая или патофизиологическая роль различных субпопуляций МЧ остается до конца не ясной, можно предположить, что они являются отражением состояния родительских клеток. Так, повышенное количество тромбоцитарных МЧ,

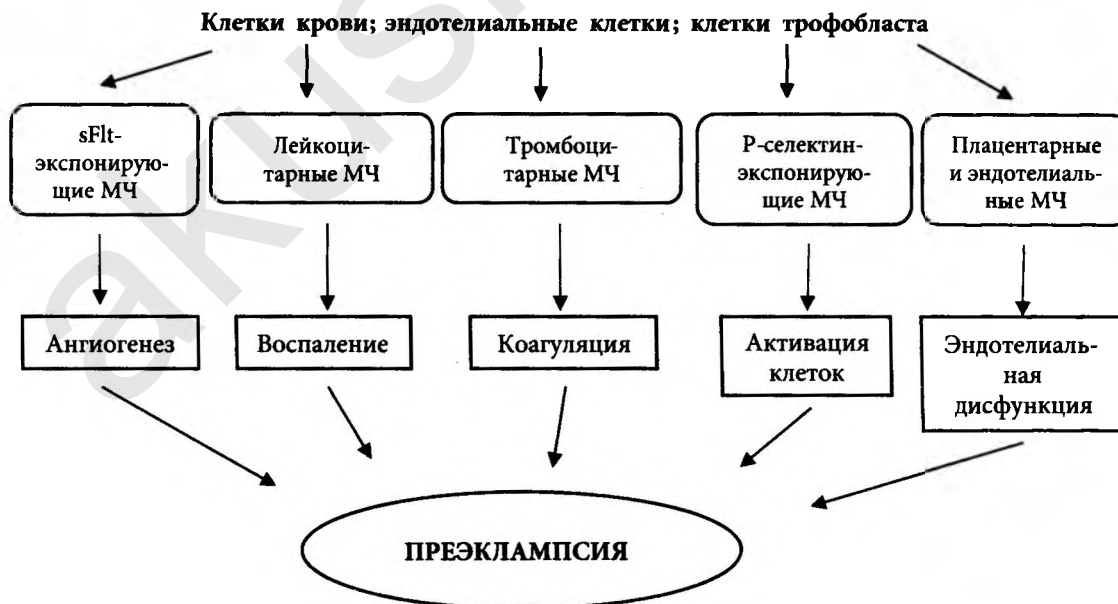


Схема 25.1. Возможные эффекты микрочастиц



экспонирующих на поверхности Р-селектин, — результат активации тромбоцитов в условии эклампсии. Повышенная концентрация циркулирующих эритроцитарных МЧ в условиях ПЭ — свидетельство гемолиза эритроцитов или гемоконцентрации; лейкоцитарные МЧ могут свидетельствовать о клеточной активации, а эндотелиальные — об эндотелиальной активации/дисфункции. Концентрация МЧ плацентарного происхождения, которые составляют малую фракцию среди всех МЧ в материнском кровотоке, значительно

повышается в кровотоке в условиях ПЭ по сравнению с физиологическим течением беременности.

Интересно, что при развитии ПЭ в поздние сроки беременности или при СЗРП уровень плацентарных МЧ не повышается. Возможно, плацентарная гипоксия и последующий апоптоз — причины повышения концентрации МЧ плацентарного происхождения при ПЭ. Таким образом, МЧ могут модулировать эндотелиальную дисфункцию, воспаление, гемостаз и ангиогенез (схема 25.1).

## Микрочастицы и сосудистые осложнения беременности



Рис. 25.2. Физиологические и патологические эффекты микрочастиц



Схема 25.2. Механизм формирования эндотелиальной дисфункции и нарушения тромбообразования с участием гомоцистеина

Тем не менее, как уже указывалось, роль МЧ не ограничивается участием в патологических процессах (рис. 25.2).

В частности, МЧ участвуют в межклеточной коммуникации, являются переносчиками различных протеинов, матричной рибонуклеиновой кислоты, рецепторов и органелл к клеткам-мишеням. МЧ, возможно, играют протективную роль в обеспечении «клеточной выживаемости», поскольку ингибция высвобождения МЧ активирует апоптоз. Также предполагают, что МЧ препятствуют аккумуляции внутри клетки патогенных энзимов и др. субстанций. В то же время неконтролируемая секреция МЧ может вести к гиперкоагуляции и пр. патологическим эффектам (см. рис. 25.2) с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, ПЭ и пр.

Позитивные и/или негативные эффекты МЧ зависят от множества полностью не изученных факторов: «композиции» различных МЧ, которая, в свою очередь, складывается из «статуса» родительских клеток. Например, МЧ из апоптических Т-клеток нарушают эндотелий-зависимую релаксацию, в то время как МЧ из активированных Т-клеток патологически изменяют релаксацию, повышая выработку вазодилатора NO. В перспективе изучение свойств различных МЧ, возможно, позволит изменить терапевтические подходы к лечению ПЭ и сосудистых заболеваний.

**Гипергомоцистеинемия** относится к хорошо известному фактору риска развития эндотелиопатии, венозного и артериального тромбозов, перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов (оксидантный стресс) (схема 25.2).

## 25.4. Тромбофилия и преэклампсия

Несмотря на прогресс в понимании патогенеза ПЭ, привычного невынашивания беременности, а также значительный прогресс в клинической гемостазиологии, биологии и фармакологии (появление новых антикоагулянтов, антиагрегантов, исследование их антикоагулянтных свойств), в профилактике и терапии этих «заболеваний беременности» мало что изменилось. Это связано с комплексом факторов, среди которых выделяют следующие: а) недостаточное количество больших рандомизированных исследований по роли тромбофилии в патогенезе этих патологических синдромов; б) недостаточное количество больших рандомизированных исследований об эффективности НМГ в профилактике этих осложнений; в) отсутствие критериев тромбофилии, как правило, эти критерии

в большинстве исследований ограничены одним или двумя факторами генетической тромбофилии и/или АФС. В то же время в клинической практике нередки именно сочетанные формы тромбофилии.

Отдельные исследования типа случай–контроль, посвященные роли тромбофилии, носят весьма противоречивый характер. Тем не менее роль АФС в патогенезе синдрома потери плода и тяжелой ПЭ не вызывает на сегодняшний день сомнений. Безусловно, избыточная генерация тромбина, тромботические повреждения плаценты при этом играют значительную роль. В табл. 25.2 представлены данные метаанализа исследований по взаимосвязи между тромбофилией и СПП, и ПЭ.

Таблица 25.2

### Тромбофилия и риск потери плода

Тромбофилия	Частота при потере плода
FV Leiden	8–32%
Приобретенная резистентность к активированному протеину С	8–10%
Мутация протромбина G20210A	4–13%
Дефицит антитромбина III	2%
Дефицит протеина С	6–8%
Дефицит протеина S	5–8%
Гипергомоцистеинемия, MTHFR C677T гомозиготн.	17–27%
Комбинированные формы тромбофилии	5–25%

В клинической практике информация о наличии или отсутствии тромбофилии крайне важна с точки зрения прогнозирования и профилактики осложнений беременности. Присутствие тромбофилии ухудшает перинатальные исходы и исходы острых осложнений беременности (табл. 25.3).

В условиях АФС и ПЭ риск развития катастрофической формы АФС с полиорганной недостаточностью и нередко фатальным исходом для матери и ребенка выше, чем в отсутствие АФА.

В последние годы интенсивно изучается не только роль тромбофилии в акушерстве, но и возможности патогенетической профилактики типичных осложнений (СПП, ПЭ и пр.) противотромботическими препаратами. В качестве таких препаратов используются НМГ и/или аспирин.

Систематизированное ревью публикаций последнего десятилетия и наш собственный опыт свидетельствуют о высокой эффективности профилактического

использования НМГ во время беременности у пациенток с тромбофилией. Отмечается значительное снижение частоты повторных репродуктивных потерь, ПЭ, СЗРП и венозных тромбозов.

Крайне интересны исследования E. Rey, P. Garnep и соавт., которые демонстрируют снижение частоты плацента-ассоциированных осложнений беременности (ПЭ, ПОНРП, СЗРП) при применении НМГ далтепарина (начало терапии со сроков до 16 нед. беременности) у беременных без тромбофилии. Было отмечено снижение этих осложнений с 23,6 до 5,5%. Работы Riyazi и соавт. отмечают снижение частоты повторных ПЭ или СЗРП у женщин с тромбофилией на фоне терапии надропаринном кальция и аспирином 80 мг/сут. Подобное исследование Kupfermink и соавт. с использованием эноксапарина и 100 мг аспирина показывает более высокий процент живорождения и большую массу тела у новорожденных по сравнению с предыдущими беременностями без антикоагулянтной терапии.

Gris и соавт. исследовали низкие дозы аспирина и НМГ у пациенток с СПП и тромбофилией (FV Leiden, Prothrombin G20210A или дефицит протейна S). Было рандомизировано 160 женщин с репродуктивными потерями после 10 нед. беременности: одна группа во время следующей беременности получала НМГ эноксапарин 40 мг/сут с 8 нед. гестационного срока. Исследование демонстрирует успешный исход беременности у 86% женщин в группе НМГ

и у 29% — в группе получавших монотерапию аспирином.

Однако ряд исследователей не подтверждают наличие связи между тромбофилией и плацента-ассоциированными осложнениями беременности и эффективностью антикоагулянтной терапии в профилактике этих осложнений [Dolitzky M. et al., 2006].

Наши исследования и клинический опыт более 10 лет свидетельствуют о наличии этиопатогенетической связи между тромбофилией и акушерскими осложнениями и о высокой эффективности антикоагулянтной профилактики при условии ее раннего начала — с преконцепционного периода.

Мы обследовали 500 пациенток с СПП. Из них 80 — с венозным тромбоземболизмом в анамнезе, с отслойкой плаценты — 100 (в т.ч. 10 с многоплодной беременностью после ЭКО), с антенатальной гибелью плода — 100, с тяжелой преэклампсией — 160 и 500 здоровых женщин составили группу контроля. Всех женщин обследовали на наличие генетических форм тромбофилии и АФА.

Антитромботическая профилактика была начата с фертильного цикла и продолжалась во время беременности во всех группах, кроме пациенток с ПЭ, диагностированной во время беременности. Терапия у этих женщин была назначена после развития клинических симптомов ПЭ.

Образцы крови протестированы на уровень гомоцистеина, АФА; FV Leiden, протромбин G20210A,

Таблица 25.3

Острые осложнения в акушерстве и перинатальные исходы при тяжелой преэклампсии с и без тромбофилии (по G. Mello и соавт., 2005)

Осложнения/исходы	Тяжелая ПЭ		Odds Ratio (95% CI)	P
	с тромбофилией, % (n = 206)	без тромбофилии, %		
ПЭ в сроке < 28 нед. беременности	57,3	13,0	5,7 (3,6–9,2)	0,000001
HELLP-синдром	20,9	24,5	0,8 (0,5–9,2)	0,45
ПОНРП	12,1	5,0	2,6 (1,2–6,0)	0,017
ДВС	11,2	4,5	2,7 (1,1–6,4)	0,021
Острая почечная недостаточность	5,2	1,5	1,8 (1,5–2,2)	0,00064
Отек легких	3,9	2,0	1,3 (0,8–2,0)	0,38
Эклампсия	3,4	3,0	1,1 (0,3–3,9)	0,95
Роды до 28 нед. беременности	56,8	17,5	6,2 (3,8–10,1)	0,000001
СЗРП	60,6	30,5	3,5 (2,3–5,4)	0,000001
Перинатальная смертность	9,2	1,5	1,7 (1,5–2,2)	0,00064

Примечание: ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; СЗРП — синдром задержки роста плода; HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения.

мутации MTHFR C677T, тромбофилический полиморфизм генов PAI-1, тромбоцитарных рецепторов GPIa, GPIIb, ангиотензин-превращающего фактора, фибриногена, тканевого активатора плазминогена, фактора Хагемана.

*К критериям тромбофилии были отнесены:*

- ◆ наличие антифосфолипидного синдрома, мутации FV Leiden, протромбина, гипергомоцистеинемия, их комбинации или комбинации с полиморфизмами генов;
- ◆ 3 или более гомозиготные формы полиморфизмов генов;
- ◆ 5 или более гетерозиготных полиморфизмов генов.

Материнская тромбофилия была выявлена у 75% пациенток с СПП, у 80% — с отслойкой плаценты, у 100% — с венозной тромбоземболией, у 75% — с антенатальной гибелью плода, у 96,4% женщин — с повторными ПЭ в анамнезе, у 70% — с ПЭ во время беременности. В контрольной группе тромбофилию отметили в 14,5% случаев:

RR при потери плода = 3,23 [2,33; 4,48];

RR при повторных ПЭ = 4,79 [3,44; 6,67];

RR при одной ПЭ = 3,13 [2,06; 4,75],

где RR — коэффициент риска.

Пациенткам с тромбофилией назначали профилактическое лечение с фертильного цикла. Эта терапия включала эноксапарин 40 мг/сут (если молекулярные маркеры тромбофилии были высокими), омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, фолиевую кислоту (в случаях гипергомоцистеинемии — 4–6 мг/сут), витамины группы B, аспирин в дозе 75 мг/сут у пациенток с АФС и гиперактивностью тромбоцитов. Пациентки с АФА также получали натуральный прогестерон.

Базовым лечением во время беременности был НМГ.

У абсолютного большинства женщин с СПП в анамнезе (96%) родились живые здоровые дети. У 20% из них родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения.

В группе женщин с повторной ПЭ в анамнезе, получавших профилактическое лечение с фертильного цикла, не было случаев развития тяжелой или умеренной ПЭ. У 16% женщин развилась легкая форма ПЭ в конце III триместра беременности. У пациентов, которые получали лечение после начала ПЭ, оно было неэффективно. У 48% женщин возникла умеренная ПЭ и у 52% наблюдалось ухудшение заболевания с развитием тяжелых форм ПЭ.

## 25.5. Современная концепция и теория двухступенчатой модели преэклампсии

Как указывалось ранее, гипоперфузия плаценты, отмеченная еще в 1939 г. Ernest Page в качестве главного фактора ПЭ, до сегодняшнего дня рассматривается как основная причина ПЭ. Однако в последние годы была предложена двухступенчатая модель ПЭ Оксфордской группой (Oxford Group) и поддержана и развита Roberts:

1-й этап — снижение перфузии плаценты;

2-й этап — материнский ответ на снижение перфузии — активация материнских эндотелиальных клеток и развитие «материнского» синдрома в рамках ПЭ.

В условиях гипоперфузии плаценты, возможно, в материнский кровоток высвобождаются факторы, которые и вызывают активацию эндотелиальных клеток и дисфункцию эндотелия.

Примерно до 10 нед. гестации эмбрион существует в условиях низкого содержания кислорода и питательных веществ, предоставляемых железами эндометрия. Примерно в 10 нед. гестации материнские сосуды начинают кровоснабжать эмбриональную плаценту, так как межворсинчатое пространство васкуляризируется. Плацентарный цитотрофобласт реагирует на среду с низким содержанием кислорода пролиферацией, а с последующим увеличением концентрации кислорода — снижением пролиферации и дифференцировкой до инвазивного фенотипа. Спиральные артерии, которые стандартно имеют мышечный слой, в результате агрессивной инвазии трофобласта теряют не только его, но и эндотелий, а также и внутренний эластический слой. Это изменение распространяется до внутренней  $1/3$  миометрия. Такая глубина «разрушения» сосудов крайне важна для предотвращения последующего сокращения сосудов в ответ на гуморальные или нервные вазопресорные сигналы. В условиях ПЭ некоторые сосуды подвергаются незначительному ремоделированию на уровне децидуального сегмента, а некоторые сосуды и вовсе не подвергаются ремоделированию.

Морфологические изменения плаценты связаны в основном с ишемией плаценты при ранней ПЭ и формированием участков с инфарктами. Плацентарные изменения при тяжелой ПЭ и СЗРП очень похожи. Кроме того, форма плаценты при ПЭ также может быть характерной. При нормальной беременности она в основном круглая, при ПЭ — продолговатая. Barton

предположил, что такие аномальные формы плаценты связаны со снижением эндovasкулярной инвазии. При «нормальной» инвазии трофобласта материнские спиральные артерии буквально «закупориваются» трофобластом на период времени, достаточный для ремоделирования сосудов и уменьшения скорости кровотока в межворсинчатом пространстве.

Обычно инвазия наиболее выражена в центре плаценты и в меньшей — с удалением на периферию. По периферии, где инвазия меньше, ворсины повреждаются. Это происходит вследствие механических факторов и избыточных реакций оксидантного стресса. Некроз ворсинок по периферии способствует формированию круглой плаценты. В условиях генерализованного снижения «закупорки» трофобластом артерий в результате дефектов инвазии, некроз ворсин более выражен и способствует образованию необычных форм. Согласно этой гипотезе, более толстая плацента — ответ на повреждение клеточных колоний и ворсинок высокой скоростью кровотока в нетрансформированных спиральных артериях.

Гистологические изменения в плаценте при ПЭ и внутриутробной задержке роста плода (ВУЗРП) также способствуют снижению перфузии. Чаше они обнаруживаются при ранней ПЭ и ВУЗРП и включают усиление ветвления ворсинок, большие и многочисленные синцитиальные узлы и склерозирование недоразвитых ворсинок. Предполагается, что большинство этих изменений связано с низкой оксигенацией, вторичной к гипоперфузии. Усиление ветвления ворсинок способствует увеличению площади поверхности для обмена. Это может быть реакцией адаптации на уменьшение доставки кислорода. Таким образом, гипоксия увеличивает морфогенез ветвления.

На роль связующего звена от плаценты к материнскому кровотоку среди других возможных факторов основные претенденты — синцитиотрофобластные микрочастицы (СТБМ), которые могут быть вовлечены в патогенез ПЭ. Оказалось, что СТБМ были увеличены при ПЭ и в основном при тяжелых формах, но не при ВУЗРП. Это косвенно подтверждает роль этих частиц в материнском синдроме при ПЭ.

ПЭ ассоциирована с высокими концентрациями циркулирующей бесклеточной фетальной ДНК (бфДНК) в материнской плазме. Кроме того, более высокие концентрации бфДНК чаще обнаруживаются у беременных с тяжелой ПЭ, чем у пациенток с ВУЗРП (изолированной) и в контрольной группе.

Материнская бесклеточная ДНК так же увеличена при ПЭ и является показателем повреждения материнских тканей.

В условиях плацентарной гипоксии при ПЭ высвобождается аденозинтрифосфат, и его распад увеличивается, уровень аденозина также выше при тяжелых формах ПЭ, но не при ВУЗРП.

Основными причинами высвобождения СТБМ считаются апоптоз и некроз. При этом для ПЭ больше характерны некроз и СТБМ в результате избыточного некроза. Некротические СТБМ в отличие от апоптогических, вызывают воспалительные реакции в эндотелии материнских сосудов, тем самым внося свой вклад в патофизиологию ПЭ. Апоптогические СТБМ обнаруживаются и при ВУЗРП. Huppertz предположил, что увеличение СТБМ при ПЭ связано с очень ранним дефектом развития синцитиотрофобласта, чего нет при ВУЗРП. Аномальная дифференциация синцитиотрофобласта приводит к избыточному некрозу и высвобождению некротического материала в материнский кровоток.

**Подвиды преэклампсии.** Как выше указывалось, понятие «преэклампсия» носит фенотипический характер и основывается на наличии нескольких клинических и лабораторных проявлений. Выбор артериального давления и протеинурии считается чисто историческим и не отражает патофизиологии происходящих процессов. Разделение АД > 140/90 мм рт. ст. также носит условный характер. В то же время попытки связать патогенез ПЭ только с нарушением ремоделирования спиральных сосудов с уменьшенной доставкой питательных веществ и кислорода также сомнительны, хотя, безусловно, в патогенезе ПЭ этот 1-й этап нарушений имеет место. Но при ВУЗРП без ПЭ также снижен «приток» питательных веществ к плоду.

Клинические подвиды ПЭ с ранним и поздним началом, связанные и не связанные со ВУЗРП, ставят вопрос: *это различные по своей природе и происхождению заболевания или одно и то же заболевание с количественным отличием нарушений?* Однако сегодня большую популярность получила концепция, согласно которой *преэклампсия с поздним началом является материнским заболеванием, а с ранним началом — плацентарным заболеванием.*

Работы Rajakumar и соавт. демонстрируют, что индуцированный гипоксией фактор (HIF-белок) и продукты HIF-активации увеличены в плаценте при ПЭ, но не ВУЗРП. Возможно, плацента при ВУЗРП либо в меньшей степени подвергается оксидантному стрессу и гипоксии, чем при ПЭ, либо она не реагирует на эти вредоносные факторы. Существует также разница



размера плаценты/плода при ПЭ и ВУЗРП, когда маловесные новорожденные при ПЭ имеют меньшее фетоплацентарное соотношение, чем новорожденные с ВУЗРП без ПЭ.

По-видимому, поздние ПЭ во многом связаны с морбидным фоном женщин и реакциями дезадаптации в условиях активации ССВО в III триместре как одного из механизмов подготовки организма к родам.

Однако большинство исследований на сегодняшний день не лишены недостатков, а потому стройная концепция этиопатогенеза различных форм и подвидов ПЭ по-прежнему далека от совершенства.

## 25.6. Преэклампсия и HELLP-микроангиопатические синдромы

### 25.6.1. Понятие о микроангиопатических синдромах

Тяжелые формы ПЭ и HELLP-синдрома с современных позиций рассматриваются как микроангиопатические синдромы. Тромботическая микроангиопатия — термин, обозначающий диссеминирование отложений микротромбов из агглюнированных тромбоцитов в сосудах микроциркуляции — артериолах и капиллярах. Наиболее яркими формами тромботической микроангиопатии (ТМА) считаются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром. Однако целый ряд угрожающих жизни синдромов, помимо ТТП и ГУС, также могут иметь место во время беременности, отсюда необходима их дифференциальная диагностика, поскольку они тоже относятся к микроангиопатическим, но с разным этиопатогенезом. Помимо ТТП и ГУС, это КАФС, острая жировая дистрофия печени, непосредственно HELLP-синдром и ПЭ, ДВС, ГИТ 2-го типа, системная красная волчанка (табл. 25.4).

Подробнее о ТТП и ГУС (общее понятие, клинические проявления, частота возникновения, дефекты системы комплемента, принципы терапии ТТП/ГУС и т.п.) см. в гл. 17.

В последние годы, несмотря на существенные успехи в терапии ТТП, заболеваемость и смертность, связанные с ней, значительно возросли, особенно у южноафриканских женщин.

При появлении симптомов ТТП/ГУС в I триместре беременности вопрос о дифференциальной диагностике с HELLP-синдромом не встает, так как развитие последнего характерно только для поздних сроков бе-

Таблица 25.4

### Типичные проявления микроангиопатий во время беременности

Проявления	Микроангиопатическая гемолитическая анемия	Тромбоцитопения	Коагулопатия	Артериальное давление	Абдоминальные симптомы	Поражение почек	Неврологические симптомы
ПЭ	+	+	±	+++	±	±	++
HELLP	+	+	±	+	+++	+	±
ТТП	++	+++	-	±	+	++	+++
ГУС	+	++	±	++	+	+++	±
ОЖДП	±	+	++	+	++	+	±
СКВ	+	+	±	+	±	++	+
АФС	+	++	±	++	-	++	++

*Примечание:* АФС — антифосфолипидный синдром; ГУС — гемолитико-уремический синдром; ОЖДП — острая жировая дистрофия печени; ПЭ — преэклампсия; СКВ — системная красная волчанка; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; HELLP-синдром — гемолитический, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения.

регенности. При немедленном начале терапии с использованием плазмы возможно пролонгирование беременности.

**ТТП/ГУС, индуцированная лекарственными препаратами.** Некоторые химиотерапевтические препараты (*митомицин С*, *цисплатин* и др.) способны индуцировать развитие ТМА, называемой ГУС, ассоциированным с химиотерапией. Эндотелиальные клетки метаболизируют митомицин С до промежуточного метаболита, повреждающего эндотелиоциты. *In vitro* инкубация эндотелиоцитов с митомицином С не сопровождается их гибелью, но приводит к нарушению синтеза простагличлина.

В редких случаях ТТП/ГУС развивается при приеме *тиклопидина* (1 случай на 1600 пациентов после стентирования коронарных артерий). При применении *клопидогрела*, антитромбоцитарного препарата, все более широко используемого в клинической практике, по данным Bennet и соавт. (2000), ТТП/ГУС наблюдалась в 11 случаях. У 10 пациентов патологический процесс развился в течение 2 нед. приема клопидогрела. Почему эти антитромбоцитарные препараты

вызывают ТМА, остается не до конца понятным и представляется парадоксальным. Более того, имеются данные об эффективности тиклопидина как дополнительного препарата в комбинированной терапии ТТП. Тиклопидин и клопидогрел блокируют аденозиновые рецепторы тромбоцитов, препятствуя их активации, экспрессии GPIIb/IIIa и их связыванию с фибриногеном и мультимерами vWF. Интересно, что ТТП, ассоциированная с этими препаратами, развивается у пациентов с дефицитом активности vWF-протеазы, что обусловлено образованием антител IgG к ней. Возможно, что причина такого влияния антитромбоцитарных препаратов связана с определенной генетической предрасположенностью у пациентов.

**Спорадическая (атипичная, эндемическая) форма ГУС** — заболевание неизвестной этиологии, для которого не характерна сезонность. Составляет 10% всех случаев ГУС. От инфекционной ГУС отличается эпидемиологией, клиническими проявлениями и худшим прогнозом. Заболевание обычно начинается остро, без предшествующей диареи. В 30% случаев триггером может служить инфекция верхних дыхательных путей. Клиническая картина этой формы ГУС сходна с таковой при ТТП и характеризуется развитием тромбоцитопении, гемолитической анемии, лихорадки, поражением почек и нервной системы. В  $1/3$  случаев первый признак заболевания — развитие неврологической симптоматики. Неврологические симптомы обычно доминируют в клинической картине, однако быстро исчезают в течение 48 ч после терапии свежезамороженной плазмой (СЗП). Отмечается склонность к рецидивированию заболевания.

**Семейная форма ТТП/ГУС** относится к наследственно обусловленной и имеет плохой прогноз. Хроническая почечная недостаточность развивается в 50–100% случаев, рецидив заболевания после трансплантации почки — в 50%.

Отдельно выделяют рецидивирующую форму заболевания, которая обусловлена генетическим дефектом, наследственно обусловленным или возникшим в результате спорадической мутации. Тяжелым вариантом такой рецидивирующей формы ТТП/ГУС является частая или хронически рецидивирующая форма, при которой повторные эпизоды возникают менее чем через месяц после установления ремиссии.

**Врожденная форма ТТП (синдром Апшоу–Шульмана).** Синдром Апшоу–Шульмана — микроангиопатия неизвестной этиологии, которая проявляется развитием тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза сразу после рождения. Ремиссия наступает примерно через 2 нед. после применения СЗП. Возможно развитие почечной недостаточности, которая хорошо поддается терапии СЗП. В этом случае синдром Апшоу–Шульмана трудно дифференцировать с ГУС.

**Молекулярные механизмы патогенеза ТТП/ГУС** подробнее рассмотрены в пар. 4.7 и гл.16. Особый интерес для понимания патогенеза тромботических тяжелых сосудистых акушерских осложнений представляет изучение роли дефицита протеазы ADAMTS-13.

Как было отмечено ранее (см. пар. 4.7), в настоящее время известно более 70 мутаций гена ADAMTS-13, приводящих к развитию наследственной ТТП, а также целый ряд приобретенных факторов риска развития дефицита ADAMTS-13, в частности к таким факторам относится циркуляция нейтрализующих антител, в роли которых могут выступать и АФА (табл. 25.5).

Таблица 25.5

#### Этиология, эпидемиология и патогенез тромботической микроангиопатии

(по B. Shenkman и соавт.)

ТМА	ТТП		ГУС
	приобретенная	приобретенная	
Этиология	Мутация ADAMTS-13	Антитела к ADAMTS-13. Активация эндотелиальных клеток	<i>E. coli</i> или др. микроорганизмы
Эпидемиология	≤ 1 случаев/год/млн	5–10 случаев/год/млн	1–5 случаев/год/млн, в основном дети
Патогенез	Дефекты расщепления мультимеров vWF, массивная секреция ультратяжелых мультимеров vWF, повышенная депозиция тромбоцитов в условиях гемодинамических нарушений, окклюзия сосудов микроциркуляции		Интоксикация <i>Shiga</i> -подобным токсином ( <i>verotoxin</i> )

Примечание: ГУС — гемолитико-уремический синдром; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; vWF — фактор фон Виллебранда; ТМА — тромботическая микроангиопатия.



Несмотря на то что клиническая картина различных типов ТМА похожа, нельзя утверждать, что этиология и патогенез ТТП уникальны. Так, только «классическая» ТТП ассоциирована с глубоким дефицитом ADAMTS-13 активности и аккумуляцией ультратяжелых мультимеров vWF в кровотоке (см. табл. 22.5). Более того, недавние исследования свидетельствуют, что только дефицит ADAMTS-13 — недостаточное условие для клинической манифестации ТТП. При приобретенной ТТП не ясно, какие факторы способствуют формированию антител против ADAMTS-13 или «заставляют» эндотелий секретировать в кровоток ультратяжелые мультимеры vWF. Кандидатами в эти факторы могут быть беременность, антитромбоцитарные препараты (тиклопидин, клопидогрел), АФА, иммуносупрессивные препараты, инфекции, ВИЧ-инфекция и пр. Этиология ГУС чаще ассоциирована с *E. coli*, продуцирующей Shiga-подобный токсин. Этот тип ТМА не сопровождается тяжелым дефицитом активности ADAMTS-13 (табл. 25.6).

Частота ТМА значительно выше у больных с генетической тромбофилией, в частности с мутацией FV Leiden, даже при нормальной активности ADAMTS-13.

**Принципы диагностики ТТП** (также см. гл. 16). Как уже указывалось, беременность считается предрасполагающим фактором развития ТТП. Так, все случаи ТТП у женщин, связанные с беременностью, примерно составляют 10–25%, а развившиеся в репродуктивном возрасте — 45% (данные регистра Oklahoma). Другие частые микроангиопатические синдромы во время беременности — ПЭ и HELLP-синдром — могут осложнить своевременную диагностику ТТП. Гестационная тромбоцитопения, которая развивается в среднем у 7% беременных и является диагнозом исключения, может объяснить снижение количества тромбоцитов, если все остальные лабораторные параметры в норме.

Тромбоцитопения определяется как количество тромбоцитов менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ . В условиях физиологического течения беременности она считается ре-

зультатом повышенной деструкции и/или сниженной продукции тромбоцитов. Примерно 75% всех случаев тромбоцитопении во время беременности составляет как раз гестационная тромбоцитопения. Редко количество тромбоцитов падает ниже  $70 \times 10^9/\text{л}$ , типично в III триместре, и возвращается к нормальным значениям в течение 12 дней после родов. Возможно гестационная тромбоцитопения связана с эффектом гемодилюции и деструкцией тромбоцитов в плаценте. При этом риск кровотечения для матери и плода очень низкий. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура развивается примерно у 5% беременных с тромбоцитопенией в результате иммунообусловленной периферической деструкции тромбоцитов.

ПЭ и HELLP-синдром — причины примерно 21% всех случаев тромбоцитопении во время беременности. При этом количество тромбоцитов возвращается к нормальному в течение 5–10 дней после родов.

При ТТП количество тромбоцитов, как правило, падает ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$ , присутствует анемия (гемолитическая), вторичная к фрагментации эритроцитов, которая ассоциирована с острым потреблением (расходом) фолатов. Мазок периферической крови демонстрирует полихромазию (ретикулоцитоз), анемию, тромбоцитопению, фрагментированные эритроциты (шистоцитоз). Лактатдегидрогеназа часто повышена, как результат тяжелой ишемии тканей, повышен уровень непрямого билирубина, снижен или отсутствует гаптоглобин.

Клиническая картина ТТП (типичной формы) включает лихорадку, неврологическую и почечную симптоматику. ГУС характеризуется продромальной диареей и тяжелой почечной недостаточностью.

Однако атипичный «Д<sup>-</sup>» (диарея-негативный) ГУС больше характерен для беременности нежели «Д<sup>+</sup>» (диарея-положительный) ГУС, хотя частота его составляет 1/25 000 беременностей и в основном развивается в послеродовом периоде. Атипичный ГУС может быть семейный и чаще имеет худший прогноз по сравнению с типичным: смертность составляет 25% и в 50% он может быть причиной ХПН в дальнейшем.

Таблица 25.6

Параметры ADAMTS-13 при тромботической микроангиопатии (ТМА)

Критерий	Врожденная ТТП	Приобретенная ТТП	Другие ТМА
Антиген	Очень низкий или отсутствует	Низкий или варьирует	Нормальный или незначительно снижен
Активность	≤ 5%	≤ 5% или варьирует	30–100%
Ингибитор	Отсутствует	Чаще присутствует	Чаще отсутствует

Примечание: ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Типичные проявления ГУС — микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и поражение почек. В первую очередь патологические изменения касаются почечных артериол и интерлобулярных артерий с отеком эндотелиальных клеток.

Лечение ГУС подразумевает трансфузию эритроцитарной массы, контроль АД, почечный диализ. Терапия СЗП в ряде случаев описана успешной.

Помимо анализа клинических проявлений, мазка периферической крови, весьма обоснованно определение уровня и активности ADAMTS-13, а также антител к ADAMTS-13 и ультратяжелых мультимеров vWF.

### 25.6.2. HELLP-синдром

Впервые сочетание тяжелой эклампсии, гемолиза и тромбоцитопении было описано Stahnke в 1922 г.

В 1954 г. Pritchard и соавт. впервые описали три случая ПЭ, при которых развились внутрисосудистый гемолиз, тромбоцитопения и нарушение функции печени. Также в 1976 г. они наблюдали 95 женщин с ПЭ, причем пациентки с тромбоцитопенией составили 29%, а с анемией — 2%. В это же время Goodlin описал 16 женщин с тяжелой ПЭ, сопровождавшейся тромбоцитопенией и анемией, и назвал это заболевание «великим подражателем», так как проявления ПЭ могут быть необычайно разнообразны.

Термин *HELLP-синдром* (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) был впервые введен в клиническую практику Weinstein в 1982 г. как чрезвычайно прогрессирующая форма ПЭ, сопровождающаяся развитием микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении и повышением концентрации печеночных ферментов.

HELLP-синдром среди беременных с ПЭ встречается, по обобщенным данным мировой литературы, в 2–20% случаев и характеризуется высокой материнской (от 3,4 до 24,2%) и перинатальной (7,9%) смертностью.

Около 15% женщин с HELLP-синдромом не имеют типичных признаков преэклампсии — протеинурии и гипертензии. Примерно  $\frac{2}{3}$  диагнозов HELLP-синдрома ставятся во время беременности, чаще между 27-й и 37-й неделями у женщин белой и желтой расы и повторнородящих в возрасте старше 34 лет; значительно реже (почти в 2,2 раза) HELLP-синдром возникает среди восточно-индийской популяции.

По данным Sibai и соавт. (1993), HELLP-синдром может развиваться как до родов (в 30% случаев), так

и после них (70%). У последней группы женщин риск развития острой почечной и дыхательной недостаточности выше. Признаки HELLP-синдрома могут быть в течение 7 сут после родов и наиболее часто проявляются в течение первых 48 ч после родов.

Помимо общих проявлений ПЭ (отеков, протеинурии, гипертензии) HELLP-синдром характеризуется гемолизом, тромбоцитопенией, повреждением печени. Эти клинические проявления приводят к серьезным осложнениям (к развитию эклампсии, почечной недостаточности, внутрисосудистого кровоизлияния, субкапсулярной гематомы, ДВС-синдрому).

Клиническая картина HELLP-синдрома характеризуется быстрым нарастанием симптомов и часто проявляется резким ухудшением состояния беременной и плода (табл. 25.7).

Таблица 25.7

Симптомы HELLP-синдрома

Симптомы	Клинические проявления
Специфические	Гемолиз, увеличение печеночных ферментов, тромбоцитопения
Неспецифические	Головная боль, утомление, недомогание, тошнота, рвота, боли в животе, в правом подреберье
Характерные	Желтуха, рвота с кровью, кровоизлияния в местах инъекций, нарастающая печеночная недостаточность, судороги

Первоначальные проявления неспецифичны и включают головную боль, утомление, недомогание, тошноту, рвоту, боли в животе и особенно в области правого подреберья. Ранними клиническими симптомами HELLP-синдрома могут быть тошнота и рвота (86%), боли в эпигастральной области и правом подреберье (86%), выраженные отеки (67%). Наиболее характерные проявления заболевания — желтуха, рвота с кровью, кровоизлияние в местах инъекций, нарастающая печеночная недостаточность. Неврологическая симптоматика включает головную боль, судороги, симптомы повреждения черепно-мозговых нервов, в тяжелых случаях — развитие комы. Не исключены нарушения зрения, отслойка сетчатки и кровоизлияния в стекловидное тело.

Одним из признаков развивающегося HELLP-синдрома могут быть гепатомегалия и признаки раздражения брюшины. Раздражение диафрагмального нерва увеличивающейся печенью способно вызвать распространение боли в области перикарда, плевры и плеча, а также желчного пузыря и пищевода.

Часто лабораторные изменения при HELLP-синдроме возникают задолго до описанных жалоб и клинических проявлений. Одним из основных и первых симптомов HELLP-синдрома считается гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия), который определяется при наличии в мазке периферической крови сморщенных и деформированных эритроцитов, фрагментов эритроцитов (шистоцитов), полихромазии. Причина гемолиза — разрушение эритроцитов при их прохождении через суженные микрососуды с поврежденным эндотелием и фибриновыми отложениями. Фрагменты эритроцитов скапливаются в спазмированных сосудах с выделением веществ, способствующих агрегации. Разрушение эритроцитов приводит к увеличению в крови содержания ЛДГ и непрямого билирубина. Накоплению непрямого билирубина способствует также гипоксия, развивающаяся в результате гемолиза эритроцитов и ограничивающая активность ферментов гепатоцитов. Избыток непрямого билирубина обуславливает окрашивание кожи и слизистых оболочек.

Нарушение кровотока во внутривенных сосудах из-за отложения в них фибрина и развитие гипоксии приводит к дегенерации гепатоцитов и появлению маркеров цитолитического синдрома (увеличение печеночных ферментов) и синдрома печеночно-клеточной недостаточности (снижение белок-синтезирующей функции, уменьшение синтеза факторов свертывания крови, приводящее к развитию кровоточивости). Ишемическое повреждение печени объясняется снижением портального кровотока вследствие отложения фибрина в печеночных синусах и спазмом печеночной артерии, что подтверждают данные доплерографического исследования. В послеродовом периоде тонус печеночной артерии приходит в прежнее состояние, в то время как портальный кровоток, в норме обеспечивающий 75% печеночного кровотока, из-за отложений фибрина восстанавливается гораздо медленнее.

Вследствие обструкции кровотока в дистрофически измененных гепатоцитах наступает перерастяжение глиссоновой капсулы, что ведет к появлению типичных жалоб на боли в правом подреберье, эпигастрии. Повышение внутривенного давления может способствовать возникновению субкапсулярной гематомы печени и ее разрыву при малейшем механическом воздействии (повышение внутрибрюшного давления при родах через естественные родовые пути, пособие по Кристеллеру и т.д.). Спонтанный разрыв печени считается редким, но тяжелым осложнением

при HELLP-синдроме. По данным мировой литературы, частота разрыва печени при HELLP-синдроме составляет 1,8%, при этом показатель материнской смертности достигает 58–70%.

Тромбоцитопения при HELLP-синдроме вызвана истощением тромбоцитов вследствие образования микротромбов при повреждении эндотелия и потреблением в процессе ДВС. Характерно уменьшение времени полужизни тромбоцитов. Обнаружение повышения уровня предшественников тромбоцитов в периферической крови свидетельствует о перераздражении тромбоцитарного роста.

Тяжесть тромбоцитопении значительно определяет материнскую заболеваемость и смертность, скорость обратного развития симптомов HELLP-синдрома в послеродовом периоде, риск рецидива заболевания, перинатальные исходы и необходимость плазмафереза. В связи с этим была предложена т.н. «Mississippi triple class system» — прогностическая система оценки тяжести HELLP-синдрома. Пациентки с количеством тромбоцитов менее 50 тыс./мкл относятся к «классу 1» (частота кровотечений 13%); 50–100 тыс./мкл — к «классу 2» (частота кровотечений 8%); от 100 тыс./мкл — к «классу 3» (риск кровотечений отсутствует). Пациентки с HELLP-синдромом «класса 1» имеют высочайшую частоту перинатальной заболеваемости и смертности и более длительный период выздоровления после родов.

Triagarajan и соавт. также обнаружили прямую корреляцию между тяжестью тромбоцитопении и поднятием уровня трансаминаз. Уровни аланин- и аспаратаминотрансферазы (АЛТ и АСТ) могут быть повышены в 100 раз, и, напротив, не так выражен рост показателей щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина.

Лабораторные изменения максимально проявляются в послеродовом периоде (в течение 24–48 ч после родов), в это же время разворачивается и полная клиническая картина HELLP-синдрома. Интересно, что, в отличие от HELLP-синдрома, при тяжелой форме ПЭ регресс лабораторных и клинических симптомов происходит, как правило, в течение первых суток послеродового периода. Кроме того, в отличие от тяжелой формы ПЭ, наиболее часто встречающейся у первородящих, среди больных HELLP-синдромом довольно высок процент многорожавших (42%).

Возможно появление лишь одного или двух типичных признаков HELLP-синдрома. HELLP-синдром при этом называют «частичным» или *ELLP-синдромом* (при отсутствии признаков гемолиза). У женщин

с «частичным» HELLP-синдромом прогноз более благоприятный. Van Rampus и соавт. (1998) свидетельствуют о возникновении тяжелых осложнений (эклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты, ишемия головного мозга) в 10% случаев при ELLP-синдроме и в 24% — при HELLP-синдроме. Однако другие исследования не подтверждают различий в исходах при ELLP- и HELLP-синдромах.

Классическая триада симптомов ПЭ (отеки, протеинурия, гипертензия) при HELLP-синдроме наблюдается только в 40–60% случаев. Так, только у 75% женщин с HELLP-синдромом уровень АД превышает 160/110 мм рт. ст., а у 15% выявляется диастолическое АД < 90 мм рт. ст. Протеинурия легкой степени обнаруживается у 9% пациенток с HELLP-синдромом, и протеинурия не возникает вообще у 16% [O’Brian et al., 2005]. Таким образом, врач должен быть готов к тому, что HELLP-синдром может развиваться у женщин без явных признаков тяжелой ПЭ. *Особенную настороженность должны вызывать жалобы на боли в правом подреберье.*

Исключительно высоки материнские и перинатальные осложнения HELLP-синдрома (табл. 25.8).

Таблица 25.8

## Материнские осложнения при HELLP-синдроме

Осложнения	Sibai (1993)	Tanpet (1996)	Audinert (1996)	Wallenbourg (1996)
	n = 442	n = 43	n = 67	n = 192
Острый ДВС-синдром	21%	39%	15%	3%
Острая почечная недостаточность	8%	32%	3%	1%
Отек легких	6%	7%	8%	0%
Субкапсулярная гематома печени	1%	2%	1,5%	1%
Кровотечение после кесарева сечения	?	12%	21%	5%
Смертность	1%	0%	1,5%	0%

*Примечание:* ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения.

По обобщенным данным Egerman и соавт. (1999), материнская смертность при HELLP-синдроме достигает 11%, хотя по более ранним сведениям Sibai и со-

авт. — 37%. Перинатальные осложнения обусловлены тяжестью состояния матери, преждевременным рождением плода (81,6%), внутриутробной задержкой развития плода (31,6%). По данным Eeltnic и соавт. (1993), исследовавших уровень перинатальной смертности у 87 женщин с HELLP-синдромом, в 10% случаев развивается перинатальная гибель плода, а еще у 10% женщин ребенок погибает на 1-й неделе жизни. У детей (рожденных от матерей с HELLP-синдромом) наблюдаются характерные симптомы: тромбоцитопения — у 11–36%; лейкопения — у 12–14%; анемия — у 10%; ДВС-синдром — у 11%; соматическая патология — у 58%. Также в 3–4 раза чаще развиваются респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (36%) и нестабильность сердечно-сосудистой системы (51%). Интенсивная терапия новорожденных должна с первых же часов включать в себя профилактику и борьбу с коагулопатией. Тромбоцитопения новорожденных при HELLP-синдроме встречается в 36% случаев, что может привести к развитию у них кровоизлияний и поражений нервной системы. Согласно Abramovici и соавт. (1999), проанализировавших 269 случаев беременностей, осложненных HELLP-синдром, тяжелой пре- и эклампсией, при своевременной диагностике и адекватном лечении уровень перинатальной смертности при HELLP-синдроме не превышает аналогичный показатель при тяжелой форме пре- и эклампсии.

*Патологоанатомическая картина при HELLP-синдроме.* Посмертные изменения при HELLP-синдроме включают тромбоцитарно-фибриновые микротромбы и множественные петехиальные кровоизлияния. На аутопсии характерны полисерозит и асцит, двусторонний экссудативный плеврит, множественные петехиальные кровоизлияния в брюшину и ткани поджелудочной железы, субкапсулярные гематомы и разрывы печени.

Классическое повреждение печени, связанное с HELLP-синдромом — это перипортальный или очаговый паренхиматозный некроз. Иммунофлюоресцентные исследования выявляют микротромбы и отложения фибрина в синусоидах. По данным Barton и соавт. (1992), исследовавших 11 образцов печени, полученных при биопсии во время кесарева сечения у женщин с HELLP-синдромом, корреляция между степенью гистологических изменений печени и выраженностью клинико-лабораторных симптомов отсутствует.

По данным Minakami и соавт. (1988), исследовавших 41 образец печени умерших от HELLP-синдрома,

гистологически различить острую жировую дистрофию печени (ОЖДП) и HELLP-синдром невозможно. Как и при ОЖДП, так и при HELLP-синдроме отмечаются вакуолизация и некроз гепатоцитов. Однако если при ОЖДП эти изменения располагаются в центральной зоне, то при HELLP-синдроме в большей степени присутствует перипортальный некроз. Авторы делают вывод о единстве патогенетических механизмов ПЭ, HELLP-синдрома и ОЖДП. ОЖДП — относительно редкая патология, развивающаяся в III триместре беременности. При этой патологии, как и при HELLP-синдроме, необходимо экстренное родоразрешение, что позволяет значительно улучшить прогноз для матери и ребенка.

*Основы патогенеза HELLP-синдрома.* Этиология и патогенез HELLP-синдрома остаются не до конца изученными. В настоящее время ключевым звеном патогенеза HELLP-синдрома считаются повреждение эндотелия и развитие микроангиопатии. Характерные особенности HELLP-синдрома — активация коагуляции с отложением фибрина в просвете сосудов, чрезмерная активация тромбоцитов, проявляющаяся в их ускоренном потреблении и развитии тромбоцитопении.

Все больше подтверждений о роли системного воспаления в патогенезе ПЭ. Возможно, в основе HELLP-синдрома лежит чрезмерная прогрессирующая активация процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции, что приводит к развитию коагулопатии и мультиорганной дисфункции. Несомненно также участие в патогенезе HELLP-синдрома системы комплемента. По данным Barton и соавт. (1991), иммунные комплексы при HELLP-синдроме обнаруживаются в печеночных синусах и даже при пункционной биопсии эндокарда. Возможно, аутоиммунный механизм повреждения с вовлечением системы комплемента обусловлен аутоиммунной реакцией к полуаллотрансплантатному плоду. Так, в сыворотке больных с HELLP-синдромом обнаруживаются антитромбоцитарные и антиэндотелиальные аутоантитела. Активация системы комплемента оказывает стимулирующее действие на лейкоциты. При этом происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов (IL-6, -1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и пр.), что способствует прогрессированию воспалительного ответа. Дополнительное подтверждение роли воспаления в патогенезе HELLP-синдрома — обнаружение нейтрофильной инфильтрации ткани печени при иммунологическом исследовании.

Таким образом, сегодня эндотелиальная дисфункция считается ключевым этапом формирования

HELLP-синдрома. В результате повреждения эндотелия и активации воспалительного ответа происходит активация процессов свертывания крови, что приводит к развитию коагулопатии, усилению потребления тромбоцитов, формированию тромбоцитарно-фибриновых микротромбов. Разрушение тромбоцитов способствует массивному выбросу вазоконстриктивных субстанций: тромбоксана А<sub>2</sub>, серотонина. Повышенная активация тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция приводят к нарушению равновесия тромбоксан-простаглицлиновой системы, участвующей в поддержании баланса системы гемостаза.

Не вызывает сомнения параллельное с развитием HELLP-синдрома внутрисосудистое свертывание крови. Так, ДВС-синдром отмечается у 38% женщин с HELLP-синдромом и обуславливает практически все клинические проявления и тяжелые осложнения HELLP-синдрома — ПОНПП, внутриутробную гибель плода, акушерские кровотечения, субкапсулярную гематому печени, разрыв печени, кровоизлияние в мозг. Наиболее часто изменения при HELLP-синдроме обнаруживаются в печени и почках, но эндотелиальная дисфункция может развиваться и в других органах, что сопровождается развитием сердечной недостаточности, ОРДС, ишемии мозга.

Таким образом, ПЭ уже сама по себе считается проявлением полиорганной недостаточности, а присоединение HELLP-синдрома свидетельствует о крайней степени активации процессов системного воспаления и повреждения органов.

По данным Sullivan и соавт. (1994), исследовавших 81 женщину, перенесшую HELLP-синдром, последующая беременность в 23% случаев осложняется развитием ПЭ или эклампсии, а в 19% случаев наблюдается рецидив HELLP-синдрома. Однако в последующих исследованиях Sibai и соавт. (1995) и Chames и соавт. (2003) отмечается меньший риск повторного развития HELLP-синдрома (4–6%). Sibai и соавт. показывают более высокий риск преждевременных родов, ВУЗРП, невынашивания беременности, перинатальной смертности при последующих беременностях у женщин, перенесших HELLP-синдром.

Достаточно высокий риск рецидива HELLP-синдрома и развития осложнений в последующих беременностях свидетельствуют о возможном наличии у таких женщин определенной наследственной предрасположенности. Так, по данным Kraus и соавт. (1998), у женщин, перенесших HELLP-синдром, выявляются повышенная частота резистентности к активированному протеину С и мутация FV Leiden.



Schlembach и соавт. (2003) обнаружили, что мутация FV Leiden в 2 раза чаще встречается у женщин с HELLP-синдром по сравнению со здоровыми беременными. Кроме того, сочетание HELLP-синдрома и тромбофилии ассоциировалось с более высоким риском развития ВУЗРП.

Moessmer и соавт. (2005) описали развитие HELLP-синдрома у женщины с гомозиготной мутацией гена протромбина 20210А. При этом у ребенка была обнаружена гетерозиготная мутация гена протромбина. Следует отметить, что частота мутации гена протромбина, тем более гомозиготная, в общей популяции невелика.

HELLP-синдром также считается достаточно редким осложнением беременности (0,2–0,3%). Кроме того, взаимосвязь между тромбофилией и повышенным риском HELLP-синдрома выявляется не во всех исследованиях. Однако наличие генетической тромбофилии, особенно в сочетании с аномалиями гемостаза у плода, может быть серьезным фактором риска для развития коагулопатии (в частности, HELLP-синдрома) во время беременности. Так, по данным Schlembach и соавт. (2003), тромбофилия плода может способствовать формированию микротромбов плаценты, нарушению плацентарного кровотока и возникновению ВУЗРП.

Altamura и соавт. (2005) описали женщину с HELLP-синдромом, осложнившимся развитием инсульта, у которой были выявлены гетерозиготные мутации генов MTHFR и протромбина. Беременность сама по себе представляет состояние, характеризующееся гиперкоагуляцией и развитием субклинического системного воспаления. Так, по данным Wiebers и соавт. (1985), частота инсультов у небеременных женщин в возрасте 15–44 лет составляет 10,7/1 000 000, тогда как при беременности риск инсульта возрастает в 13 раз. При наличии предшествующих аномалий гемостаза (генетической тромбофилии, АФС), беременность может послужить триггерным фактором к чрезмерной активации процессов системного воспаления и способствовать развитию коагулопатии, которая составляет патогенетическую основу целого ряда патологических синдромов: HELLP-синдрома, ПЭ, эклампсии, ДВС-синдрома, ВУЗРП.

С одной стороны, HELLP-синдром может быть первым проявлением наследственно обусловленной патологии гемостаза, с другой — генетический анализ на предмет наследственной тромбофилии позволяет выделить женщин, входящих в группу риска развития осложненной беременности, которые требуют особого внимания врачей и специфической профилактики.

Хотя возникновение тромботической микроангиопатии при HELLP-синдроме не исключено в результате влияния различных этиопатогенетических факторов, в последнее время появились данные о роли ADAMTS-13. Так, в исследовании P.M. Manucci, Lattuada и соавт. у всех женщин с HELLP-синдромом была снижена активность ADAMTS-13 (в среднем 31% от нормы) по сравнению со здоровыми беременными (71%) или небеременными женщинами (101%). В отличие от пациенток с ТТП, у которых снижение активности ADAMTS-13 значительно более выражено, при HELLP-синдроме активность ADAMTS-13 нормализуется (115%) как только HELLP-синдром подвергается обратному развитию. Инактивирующие (нейтрализующие) антитела к ADAMTS-13 при HELLP-синдроме не были обнаружены, в отличие от пациенток с приобретенной ТТП. Уровень vWF-антигена у пациенток с HELLP-синдромом отмечался достоверно выше, чем у пациенток с физиологическим течением беременности, возможно, в результате повреждения эндотелиальных клеток. Ультратяжелые мультимеры vWF в плазме пациенток с HELLP-синдромом при этом не обнаруживались, в отличие от пациенток с ТТП (врожденной и в ряде случаев приобретенной).

Развитие тромботической микроангиопатии помимо HELLP-синдрома характерно также для ТТП, ГУС, а также считается одним из проявлений КАФС. Это свидетельствует о возможном наличии единого механизма патогенеза этих заболеваний. Известно, что АФС ассоциируется с высокой частотой развития осложнений беременности: ВУЗРП, внутриутробной гибели плода, преждевременных родов, ПЭ. Кроме того, рядом исследователей описаны случаи проявления HELLP-синдрома у женщин с АФС, что еще раз подтверждает значение нарушений гемостаза как предрасполагающего фактора для HELLP-синдрома. Koenig и соавт. (2005) наблюдали женщину с АФС, у которой беременность осложнилась возникновением HELLP-синдрома, а после оперативного родоразрешения развилась клиническая картина КАФС с инфарктами печени, ЖКТ и костного мозга вследствие прогрессирующей микроангиопатии. Следует также учитывать, что HELLP-синдром может быть первым проявлением АФС. Поэтому у женщин с HELLP-синдромом необходим анализ на АФА.

*Диагностика HELLP-синдрома.* К диагностическим критериям HELLP-синдрома относятся следующие.

1. Тяжелая форма преэклампсии и эклампсия.
2. Гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия, деформированные эритроциты).

3. Повышение билирубина более 1,2 мг/дл.
4. Повышение лактатдегидрогеназы более 600 ЕД/л.
5. Увеличение печеночных ферментов (аминотрансфераз) АСТ > 70 ЕД/л.
6. Тромбоцитопения (количество тромбоцитов меньше  $100 \times 10^9/\text{л}$ ).
7. Гемостазиограмма:
  - удлинение показателей  $r + k$  тромбоэластограммы, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени;
  - повышение содержания D-димера, комплекса тромбин—антитромбин III;
  - снижение концентрации антитромбина III;
  - повышение уровня фрагментов 1+2 протромбина;
  - снижение активности протеина С (менее 57%);
  - циркуляция волчаночного антикоагулянта.
8. Определение уровня суточной протеинурии.
9. УЗИ печени.

Характерным признаком HELLP-синдрома считается также снижение концентрации гаптоглобина меньше 0,6 г/л.

Дифференциальную диагностику HELLP-синдрома следует проводить в первую очередь с заболеваниями печени (ОЖДП), внутрипеченочной холестатической желтухой; следует дифференцировать HELLP-синдром и с заболеваниями печени, которые могут обостряться при беременности, среди них синдром Бадда—Киари (тромбоз печеночных вен), вирусные заболевания, холелитиаз, хронический аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона—Коновалова. Сочетание гемолиза, повышения активности печеночных ферментов и тромбоцитопении может

наблюдаться и при акушерском сепсисе, спонтанных разрывах печени у беременных, системной красной волчанке. В 1991 г. Goodlin описал 11 случаев ошибочной диагностики HELLP-синдрома у женщин с острой кардиомиопатией, расслаивающей аневризмой аорты, кокаиновой наркоманией, гломерулонефритом, гангренозным холециститом, СКВ и феохромоцитомой. Следовательно, при выявлении тромбоцитопении, микроангиопатической анемии и признаков цитолиза, диагноз HELLP-синдрома может быть поставлен только при тщательной оценке клинической картины и исключении других причин указанных симптомов.

При подозрении на HELLP-синдром беременную необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии (табл. 25.9).

Терапия HELLP-синдрома включает внутривенную инфузию магнезии для предотвращения экламптических судорог, введение жидкостей и электролитов, трансфузию эритро- и/или тромбоцитарной массы (по необходимости), введение глюкокортикоидов (если срок беременности меньше 34 нед.) и немедленное родоразрешение.

Главная задача лечения пациенток с преэклампсией — безопасность матери и рождение жизнеспособного плода, состояние которого не потребует оказания длительной и интенсивной неонатальной помощи. Инициальным в лечении считается госпитализация для оценки состояния матери и плода. Последующая терапия индивидуальна, в зависимости от состояния и гестационного срока. Ожидаемым результатом терапии у большинства пациенток с легкой формой заболевания должно быть благополучное завершение беременности. Результаты терапии у пациенток с тяжелой формой заболевания зависят как от состояния матери и плода при поступлении, так и срока гестации.

Таблица 25.9

Необходимый объем исследований при подозрении на HELLP-синдром

Критерий исследования	Лабораторные и инструментальные исследования
Гематологический	Гематокрит, тромбоциты, ПВ, АЧТВ, фибриноген, продукты деградации фибрина, мазок красной крови, кровь и моча на свободный гемоглобин
Сердечно-сосудистая система	ЭКГ, эхокардиография
Функция печени	АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, билирубин (непрямой), глюкоза крови, УЗИ органов брюшной полости, КТ (при болях в эпигастральной области и правом подреберье)
Функция поджелудочной железы	Амилаза плазмы
Функция почек	Диурез, мочевины, креатинин, мочевины, мочевая кислота
Фетоплацентарный комплекс	Мониторинг состояния плода, УЗИ

Примечание: АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПВ — протромбиновое время; ЩФ — щелочная фосфатаза.



Основными проблемами в терапии HELLP-синдрома считаются флюктуирующее течение заболевания, непредсказуемое возникновение тяжелых материнских осложнений и высокая материнская и перинатальная смертность. Поскольку нет достоверных клинических и лабораторных четко обозначенных критериев прогноза и течения заболевания, исход HELLP-синдрома непредсказуем. Высокая материнская заболеваемость и смертность в основном обусловлена развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови; частота развития острой формы ДВС-синдрома достоверно растет с увеличением интервала между постановкой диагноза и родоразрешением.

При HELLP-синдроме родоразрешение путем кесарева сечения проводят независимо от сроков беременности. *К показаниям к экстренному родоразрешению относятся:* прогрессирующая тромбоцитопения, признаки резкого ухудшения клинического течения ПЭ, нарушения сознания и грубая неврологическая симптоматика, прогрессирующее ухудшение функции печени и почек, беременность 34 нед. и более, дистресс плода.

Консервативное ведение беременности в этих случаях ассоциируется с повышением риска эклампсии, отслойки плаценты, развития дыхательной и почечной недостаточности, материнской и перинатальной смертности. Анализ последних исследований показал, что агрессивная тактика приводит к достоверному

снижению показателей материнской и перинатальной смертности. Роды через естественные родовые пути возможны лишь при достаточной зрелости шейки матки, тщательной оценке состояния плода и кровотока в пупочной артерии при доплеровском исследовании. Консервативная тактика оправдана только в случаях незрелости плода в ситуации, когда нет признаков прогрессирования заболевания, внутриутробного страдания плода и ведется интенсивное наблюдение в условиях специализированного акушерского стационара квалифицированным акушером-гинекологом в тесном и обязательном сотрудничестве с анестезиологом и неонатологом.

Принципы терапии включают восполнение ОЦК с восстановлением микроциркуляции плазмозаместителями: гидроксипропилированным крахмалом, альбумином, СЗП. Применяется одноклассовая донорская эритроцитарная масса с целью ликвидации анемии при гемоглобине меньше 70 г/л. Проводится трансфузия тромбоцитарной массы при снижении уровня тромбоцитов до 40 тыс. и меньше. При прогрессировании полиорганной недостаточности с признаками функциональной декомпенсации печени, почек эффективными методами лечения считаются гемодиализ, гемодиализация, гормональная (кортикостероидами) и антибактериальная терапия. Индивидуально назначаются антигипертензивные препараты (табл. 25.10).

Борьба с ДВС-синдромом в сочетании с детоксикационной терапией осуществляется путем проведения

Таблица 25.10

#### Принципы терапии HELLP-синдрома

Принципы терапии	Конкретные меры
1. Восполнение ОЦК и восстановление микроциркуляции	Гидроксипропилированный крахмал 6% и 10%; альбумин 5%; свежезамороженная донорская плазма
2. Ликвидация анемии	При Hb < 70 г/л — одноклассовая свежезамороженная донорская эритроцитарная масса
3. Ликвидация тромбоцитопении	При тромбоцитопении < 40 тыс. — трансфузия тромбоконцентрата
4. Профилактика и борьба с ДВС	Переливание свежезамороженной плазмы
5. Гормональная терапия	Кортикостероиды
6. Эфферентные методы лечения	Плазмаферез, гемодиализация (при прогрессировании полиорганной недостаточности)
7. Антибактериальная терапия	Препараты широкого спектра действия
8. Антигипертензивная терапия	Целевое АД < 160/105 мм рт. ст. Дигидралазин, лабеталол, нифедипин; натрия нитропруссид (при АД > 180/110 мм рт. ст.), магния (предотвращение судорог)
9. Контроль гемостаза	Антитромбин III (с целью профилактики — 1000–1500 МЕ/сут, при лечении — начальная доза 1000–2000 МЕ/сут, затем 2000–3000 МЕ/сут), дипиридамол, аспирин
10. Родоразрешение	Кесарево сечение

лечебного дискретного плазмафереза с замещением 100% ОЦК донорской СЗП в эквивалентном объеме. Применение плазмафереза в комплексе интенсивной терапии HELLP-синдрома позволило снизить материнскую смертность с 75 до 3,4–24,2%.

Внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов позволяет не только снизить перинатальную смертность, благодаря профилактике ОРДС, но и уменьшить материнскую смертность, что было подтверждено в ходе 5 рандомизированных исследований. Goodlin и соавт. (1978), Clark и соавт. (1986) описывают случаи, когда применение глюкокортикоидов (10 мг дексаметазона внутривенно каждые 12 ч) и соблюдение беременной полного покоя позволяют добиться транзиторного улучшения клинической картины (снижение АД, повышение количества тромбоцитов, улучшение функций печени, увеличение диуреза). Данные исследований Magann и соавт. (1994), Yalcin и соавт. (1998), Isler и соавт. (2001) свидетельствуют о том, что применение глюкокортикоидов до и после родов способствует уменьшению тяжести HELLP-синдрома, потребности в гемотрансфузии и позволяет продлить беременность на 24–48 ч, что важно для профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Isler и соавт. показали большую эффективность внутривенного введения глюкокортикоидов по сравнению с внутримышечным.

Предполагается, что применение глюкокортикоидов может способствовать восстановлению функций эндотелия, предотвращать внутрисосудистое разрушение эритроцитов и тромбоцитов и прогрессирование ССВО. Однако вслед за улучшением клинической картины в течение 24–48 ч после применения глюкокортикоидов может возникнуть т.н. *ребаунд-феномен*, проявляющийся ухудшением состояния беременной. Таким образом, введение глюкокортикоидов не предотвращает полностью развитие патологического процесса, а лишь ненадолго улучшает клиническую картину, создавая условия для более успешного родоразрешения.

У большинства пациенток с HELLP-синдромом рекомендуется применять по 10 мг дексаметазона в/в дважды с перерывом в 6 ч, после чего дополнительно дважды по 6 мг дексаметазона в/в каждые 6 ч. При тяжелом течении HELLP-синдрома (тромбоцитопения менее 20 000/мл, признаки поражения ЦНС) дозы дексаметазона увеличивают до 20 мг и применяют 4-кратно с интервалом в 6 ч.

В послеродовом периоде некоторые клиницисты рекомендуют назначение кортикостероидов (4-крат-

ное внутривенное введение дексаметазона с 12-часовым интервалом — 10, 10, 5, 5 мг) сразу после родов и переливание свежзамороженной донорской плазмы. По данным Martin и соавт. (1994), применение глюкокортикоидов в послеродовом периоде позволяет снизить риск осложнений и материнскую смертность.

В послеродовом периоде необходимо продолжать наблюдение за женщиной до полного исчезновения клинических и лабораторных симптомов. Это связано с тем, что в отличие от ПЭ и эклампсии, симптомы которых обычно быстро исчезают после родоразрешения, при HELLP-синдроме пик гемолиза наблюдается через 24–48 ч после родов, что нередко требует повторного переливания эритроцитарной массы [Baxter et al., 2004]. В послеродовом периоде необходимо продолжать терапию магнием в течение 24 ч [O'Brian et al., 2005]. Исключение составляют только женщины с почечной недостаточностью. При продолжающемся гемолизе и уменьшении количества тромбоцитов более 72 ч после родоразрешения показан плазмаферез [Baxter et al., 2004].

Применение эфферентных методов с плазмозамещением в антенатальном периоде не ликвидирует проявление HELLP-синдрома, тем не менее плазмаферез с заменой плазмы может уменьшить кровопотерю и морбидность. Плазмаферез с заменой плазмы показан, если в течение 72–96 ч после родов HELLP-синдром не купируется.

Хотя обычно состояние пациенток стабилизируется в течение 24–48 ч после родов, смерть развивается в 3–5% случаев. Материнская смертность при HELLP-синдроме, вплоть до 1980 г., составляла 25% в основном от церебральных геморрагий, сердечно-легочной недостаточности, ДВС, ОРДС, гипоксической ишемической энцефалопатии. Другие осложнения могут включать инфекцию, отслойку плаценты, послеродовое кровотечение, внутриабдоминальное кровотечение, отек легких, отслойку сетчатки, кортикальную «слепоту», гипогликемическую кому, субкапсулярную гематому печени с последующим разрывом (смертность около 50%). Пациентки с последним осложнением, как правило, жалуются на боли в правом верхнем отделе живота, в эпигастрии и грудном отделе справа. У этих женщин может развиваться шок с асцитом и/или плевральным выпотом. Обычно гематомы возникают в передневерхней правой доле печени. Глубокая и частая пальпация печени, судороги или рвота могут способствовать разрыву печени и катастрофическому кровотечению.

Наиболее безопасная терапия у пациенток с разрывом печени при HELLP-синдроме — установка

дренажей в печени и брюшной полости с целью мониторинга продолжающего кровотечения, а также продолжение поддерживающей терапии препаратами крови (включая FVIIa, криопреципитат и др.). В некоторых случаях, при тяжелом поражении печени с развитием некроза, необходима трансплантация печени.

Почечные осложнения HELLP-синдрома могут включать повышение уровня креатинина, гипонатриемия, нефрогенный *diabetes insipidus* или острую почечную недостаточность. Нефрогенный диабет при HELLP-синдроме может быть результатом нарушенного метаболизма в печени продуцируемой плацентой вазопрессиназы. В результате развивается избыточный «распад» вазопрессина (антидиуретический гормон), продуцируемого задней долей гипофиза, и формируется резистентность к вазопрессину. Так как печень относится к белок-продуцирующему органу, а беременность — к «гиперметаболическому» состоянию, возможно изучение специальных белков плазмы как предикторов HELLP-синдрома. Одним из первых данных предикторов выделяют сывороточный амилоид А (SAA), который значительно выше у пациенток с HELLP-синдромом, чем в контрольной группе. Однако не понятно, SAA — реальный предикторный маркер HELLP-синдрома или же сурро-проявление поражения печени?

Плодовая заболеваемость и смертность могут колебаться от 9 до 24%. Плодовые осложнения обычно связаны с недоношенностью, отслойкой плаценты, внутриутробной гипоксией и асфиксией. Около 39% детей у пациенток с HELLP-синдромом имеют синдром задержки роста плода, а около  $\frac{1}{3}$  — тяжелую тромбоцитопению.

У 27% женщин отмечается рецидив HELLP-синдрома при последующей беременности, а частота развития гипертензивных расстройств в последующую беременность (эклампсия, преэклампсия, гестационная гипертензия) составляет около 30%.

### 25.6.3. Острая жировая дистрофия печени

Острая жировая дистрофия печени — редкое осложнение беременности (частота в среднем 1/13 000 родов), но представляющее опасность для жизни женщины и плода, характеризуется значительной материнской и перинатальной смертностью. В отличие от HELLP-синдрома не ассоциируется с микроангиопатической гемолитической анемией, но сопровождается тромбоцитопенией. Клинические проявления схожи с таковыми при HELLP-синдро-

ме и развиваются в III триместре беременности. ДВС сопровождает ОЖДП в 90% случаев. Материнская смертность достигает 15%, а фетальная — ниже 5%.

Первичный дифференциальный диагноз должен проводиться с HELLP-синдромом и острым фульминантным гепатитом. Диагноз обычно ставится на основании клинических проявлений и может быть подтвержден биопсией печени. Однако биопсия далеко не всегда возможна из-за быстрого нарастания симптомов и развития ДВС-синдрома и коагулопатии.

Гистологически ОЖДП характеризуется микроциркулярным стеатозом. Рутинные лабораторные тесты выявляют лейкоцитоз и тромбоцитопению в условиях нормобластоза, ДВС (с удлинением ПВ, АЧТВ, снижением уровня фибриногена). Уровни мочевины, мочевой кислоты и креатинина повышены, выявляется гипогликемия. Сывороточные аминотрансферазы значительно растут, ЩФ в 3–4 раза превышает норму (хотя ее уровень и во время физиологической беременности может подниматься в результате плацентарной продукции).

**Патогенез.** ОЖДП может быть результатом митохондриальной дисфункции. Существует тесная взаимосвязь между ОЖДП и дефицитом фермента длинной цепи 3-гидроксиацил-CoA-дегидрогеназы (long chain 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase) (LCHAD) у плода — нарушением митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот.  $\beta$ -Окисление жирных кислот — важнейший источник энергии для скелетных мышц и сердца, в то время как в печени жирные кислоты окисляются в условиях длительного голодания, во время болезни и при усиленной мышечной активности.

Митохондриальное  $\beta$ -окисление жирных кислот — комплексный процесс. LCHAD — часть ферментного комплекса митохондриального трифункционального протеина (МТП), ассоциированного с внутренней мембраной митохондрий.

При полном дефиците МТП отмечается значительное снижение всех трех ферментов этого комплекса. Несколько часов спустя после родов, дети с этим расстройством проявляют некетоновую гипогликемию и печеночную энцефалопатию, которые в отсутствие терапии прогрессируют с развитием комы и смерти.

Исследования свидетельствуют о связи между фетальным МТП-дефектом и ОЖДП.

Точный механизм патогенеза ОЖДП у матери при LCHAD-дефицитном плоде еще не ясен. Однако существует гипотеза, что гетерозиготные по МТП дефекту матери обладают сниженной способностью к окислению длинноцепочечных жирных кислот.

Стресс беременности ассоциирован с нарушением метаболизма, повышенным липолизом, сниженным  $\beta$ -окислением. При этом гепатотоксичные LCHAD, продуцируемые плодом или плацентой, могут накапливаться в материнском кровотоке. Таким образом, не исключено, что примерно у одной из пяти женщин с ОЖДП плод станет LCHAD-дефицитарным. Скрининг новорожденных у женщин с ОЖДП сразу после родов на предмет этого нарушения может спасти жизнь новорожденным и будет требовать специального генетического консультирования и скрининга в последующую беременность.

### 25.7. Возможности прогнозирования, профилактика и медикаментозное ведение преэклампсии

Поскольку точная этиология ПЭ до сих пор не известна, в настоящее время нет четких рекомендаций и стратегий профилактики ПЭ. Поэтому раннее прогнозирование и выявление ПЭ приобретают наибольшее значение.

*Гиперурикемия* (повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови) — признанный маркер тяжелой ПЭ, коррелирующий с гистологической выраженностью поражения почек и клинически — с неблагоприятными исходами для плода. Однако этот маркер имеет низкую информативность как отрицательный предиктор.

Доплер маточных артерий в сроке между 20-й и 24-й неделей позволяет выявить матерей с высоким риском развития различных (не только ПЭ) плацента-ассоциированных сосудистых осложнений беременности. Корреляция между повышением резистентности маточных артерий и высоким риском ПЭ/ВУЗРП впервые была продемонстрирована в конце II триместра, возможно, отражая происходящий процесс инвазии трофобласта в спиральные артерии. Билатеральный «notching» в 20–24-ю неделю может прогнозировать ВУЗРП и ПЭ, хотя ложноположительный прогностический уровень остается высоким.

Наряду с доплером в 20–24-ю неделю беременности хорошее прогностическое значение имеет определение эндотелиальных маркеров. Шесть молекулярных маркеров могут иметь потенциальное прогностическое значение: ЛПВП-холестерол, отношение PAI-1/PAI-2, лептин и плацентарный фактор роста.

С 24 нед. беременности позитивное прогностическое значение маркеров выше: повышенный уровень

растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и сниженный показатель растворимого PIGF могут почти за 5 нед. до клинических проявлений указывать на возросший риск развития ПЭ. При этом увеличенный уровень sFlt «отвечает» за развитие ПЭ, в то время как сочетание повышенных уровней sFlt и растворимого эндоглина (sEng) — за возникновение HELLP-синдрома. sEng является корцептором факторов роста  $\beta 1$  и  $\beta 3$ , экспрессированных на трофобласте. Их уровни растут при ПЭ и способствуют повышению сосудистой проницаемости и гипертензии.

Другие прогностические маркеры ПЭ, которые можно отнести к ранним (с I триместра), — плацентарный протеин-13 (PP13), плацента-ассоциированный протеин А. Однако роль этих маркеров требует дальнейшего изучения.

Учитывая значимость тромбофилии в этиопатогенезе ПЭ, с нашей точки зрения, показано выявление АФА, гомоцистеина и генетической тромбофилии (FV Leiden, Pt G20210A, полиморфизм «4G/5G» в гене PAI-1), дефицита АТ III, протеина С, активности ADAMTS-13, антител к ADAMTS-13, особенно в группах риска (ПЭ, ВУЗРП, ПОНРП, синдром потери плода в анамнезе).

**Ведение преэклампсии.** В настоящее время единственным методом эффективной терапии считается родоразрешение и удаление плаценты. Симптомы обычно ослабевают или полностью исчезают спустя несколько дней после родов. Поэтому ранняя диагностика и своевременное родоразрешение необходимы для материнской и плодовой выживаемости.

**Профилактика ПЭ.** Предлагаемые ранее с целью профилактики ПЭ витамины С, Е, кальций не оправдали себя. В настоящее время наибольшую эффективность демонстрируют антитромботические и, по некоторым данным, антигипертензивные препараты.

**Антигипертензивные препараты** не используются для вторичной профилактики ПЭ у беременных с легкой или умеренной гипертензией в предшествующие беременности или развившейся во время беременности. Однако следует учитывать, что, несмотря на редукцию гипертензии, риск нарушений маточно-плацентарного кровотока и ВУЗРП повышается. Во время беременности применяются в основном  $\beta$ -блокаторы, метилдопа и ингибиторы кальциевых каналов. Абсолютно противопоказаны ингибиторы АПФ вследствие возможной тератогенности. Диуретики применяются только в исключительных случаях, в частности при заболеваниях сердца и почек.

**Антитромбоцитарные препараты.** В последнее время аспирин рассматривается как существенный фактор профилактики осложнений беременности. Об этом свидетельствуют данные Cochrane Library.

Анализ 59 исследований, включавших 37 560 женщин, получавших аспирин с целью профилактики ПЭ, показал, что *применение аспирина ассоциируется со снижением на:*

- ◆ 17% риска ПЭ (46 исследований, 32 891 женщин, относительный риск (ОР/RR) 0,83, 95% доверительного интервала (ДИ/CI) от 0,77 до 0,89);
- ◆ 8% RR преждевременных родов (29 исследований, 31 151 женщин, RR 0,92, 95% CI 0,88–0,97);
- ◆ 14% плодовой и неонатальной смертности (40 исследований, 33 098 женщин, RR 0,86, 95% CI 0,76–0,98);
- ◆ 10% маловесных детей (36 исследований, 23 638 женщин, RR 0,90, 95% CI 0,83–0,98).

Perinatal Antiplatelet Review of International Studies Collaborative Group опубликовала метаанализ, включавший 31 рандомизированное исследование по первичной профилактике ПЭ, включавшее 32 217 женщин и 32 819 их детей. Согласно этому анализу, аспирин умеренно снижает риск ПЭ, преждевременных родов до 34 нед. и неблагоприятных исходов беременности. Так, риск ПЭ составил 0,9 (95% CI, 0,84–0,97). Риск родоразрешения до 34 нед. — 0,9 (0,95 CI, 0,83–0,98), неблагоприятные исходы беременности — 0,9 (95% CI, 0,85–0,96). Однако применение аспирина не оказывало значительного эффекта на риски смерти плода/новорожденного, рождения маловесных детей, геморрагий (как у матери, так и плода). Несмотря на два больших метаанализа, необходимы дальнейшие исследования.

С нашей точки зрения, изолированное применение только антитромбоцитарных препаратов не может решить вопрос как первичной профилактики ПЭ, так и других осложнений. Так, когда ПЭ связана с наличием тромбофилии (прежде всего АФС, гипергомоцистеинемии и FV Leiden и пр.), НМГ с/без аспирина выходит на первые позиции, о чем свидетельствуют и наши собственные данные (см. выше).

**Антикоагулянты (НМГ) и концентрат АТ III.** Больших рандомизированных исследований по применению НМГ с/без аспирина пока недостаточно, чтобы судить о его эффективности в первичной профилактике ПЭ.

Наши данные (см. выше) свидетельствуют о высокой эффективности НМГ в профилактике повторных

ПЭ у беременных с ПЭ и другими осложнениями беременности (в частности СПП) в анамнезе. Возможно, это связано с плеiotропными эффектами НМГ (антикоагулянтный, противовоспалительный, антикомплемментарный и пр.) (см. схему 4.10, рис. 9.4, а).

В одном из недавних исследований по оценке влияния НМГ на исходы беременности было продемонстрировано снижение рецидивов ПЭ, неблагоприятных исходов беременности, резистентности в маточно-плацентарном кровотоке, а также нормализация АД у гетерозиготных по «ДД»-аллелю (при полиморфизме гена АПФ) пациенток и с ПЭ в анамнезе. Исследование включало женщин с ПЭ в анамнезе, 41 из них получали НМГ далтепарин 5 тыс. ЕД/сут, 39 женщин составили контрольную группу и не получали НМГ.

Уровень АТ III при ПЭ снижается. Применение АТ III в сроке между 24-й и 35-й неделями беременности значительно улучшало материнские симптомы и массу тела плода при рождении. АТ III улучшает или по крайней мере «сохраняет» фетальный биофизический профиль. Это было подтверждено в недавнем исследовании по изучению терапии АТ III у 42 пациенток с тяжелой ПЭ до 32 нед. беременности — применялся концентрат АТ III 3000 МЕ в течение 7 дней. Однако необходимы дальнейшие исследования по применению естественных антикоагулянтов (АТ III, протеин С) в профилактике ПЭ.

Таким образом, если исходить из патогенетических механизмов ПЭ и учитывать роль гипоксии, синдрома системного воспалительного ответа, ADAMTS-13, эндотелиопатии, sFlt, PIGF, сосудистого эндотелиального фактора роста, перекисного окисления липидов, гипергомоцистеинемии, наиболее многообещающей представляется стратегия, направленная на профилактику и купирование перечисленных выше факторов.

Данная профилактика на сегодняшний день включает в себя применение НМГ, антиагрегантов (дипиридамол, аспирин, аспирин + дипиридамол), АТ III, АРС, фолиевой кислоты и комплекса витаминов группы В, в будущем, возможно, концентрата ADAMTS-13, анти-sFlt-аитителя.

Учитывая роль прогестерона в «децидуализации» эндометрия, его противовоспалительные (антицитокиновые) и иммунные эффекты, применение микроиницированного прогестерона с НМГ оптимизирует профилактику ПЭ через влияние на имплантацию, инвазию трофобласта и плацентацию (рис. 25.3; см. рис. 10.4, б).

В основе перестройки иммунной системы, защищающей плод, лежит образование прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF) — белка, вырабатываемого децидуальными клетками после активации прогестероновых рецепторов.

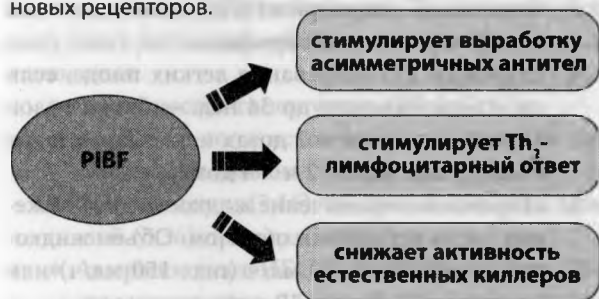


Рис. 25.3. Эффекты микронизированного прогестерона

Учитывая на сегодняшний день разноречивые данные в клинической практике акушеров, не получены ответы на два вопроса.

1. Следует ли рутинно обследовать всех беременных на тромбофилию?
2. Следует ли рутинно применять НМГ при СПП, ПЭ и СЗРП в анамнезе?

С учетом имеющихся на сегодня результатов исследований и собственного опыта считаем возможным выдвинуть следующие суждения.

1. Рутинное обследование на тромбофилию всех беременных не рекомендуется.
2. Обследованию на предмет тромбофилии подлежат пациентки с СПП (когда исключены хорошо известные причины невынашивания — хромосомные, гормональные, инфекционные и т.д.), повторными ПЭ, СЗРП и ПОНРП, осложненным личным и семейным тромботическим анамнезом.
3. Пациентки с повторными осложнениями беременности должны быть обследованы на генетические формы тромбофилии, АФА, повышенный уровень гомоцистеина. Для пациенток с тромбофилией требуется раннее начало патогенетической терапии при последующих беременностях. Профилактика НМГ в сочетании с естественным прогестероном высокоэффективна для предупреждения развития повторных потери плода и ПЭ (умеренной и тяжелой формы) у пациенток с тромбофилией.
4. НМГ и аспирин рекомендованы пациенткам с тромбофилией, получающим ART (вспомогательную репродуктивную терапию), в т.ч. ЭКО (IVF), как с целью возможного влияния

на имплантацию, так и в плане профилактики венозного тромбоэмболизма.

5. У пациенток с тромбофилией и акушерскими осложнениями в анамнезе применение НМГ желательно начинать как можно с более ранних сроков беременности с целью снижения гипертромбинемии, если таковая определяется до беременности, и продолжать в течение всего срока гестации. В нашей практике мы используем надропарин кальция (фраксипарин), эноксапарин натрия (клексан, гемапаксан), далтепарин натрия (фрагмин), бемипарин натрия (цибор).
6. Поскольку тромбофилия ассоциирована с высоким риском ВТЭ в послеродовом периоде, то профилактика НМГ после родов должна быть продолжена в течение не менее 6 нед.

Сегодня тромбофилия рассматривается как проблема современной перинатологии. Десять лет назад David Barker впервые показал, что люди, которые имели низкую массу тела при рождении, подвергаются большему риску развития наиболее важных социально-значимых заболеваний (атеросклероз, метаболический синдром, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца).

С нашей точки зрения, различные формы тромбофилии — это промежуточный механизм патогенеза внутриутробного страдания плода. Однако наличие тромбофилии у родителей ставит вопрос о необходимости обследования новорожденного для прогнозирования и профилактики заболеваний во взрослой жизни.

**Планирование оптимального времени родоразрешения.** В случае, когда ПЭ развивается в сроке после 34 нед. беременности, независимо от степени тяжести, показано немедленное родоразрешение. Если же ПЭ развилась до 34 нед. беременности, то нужно здраво взвесить риск для матери и плода. Однако гемодинамическая нестабильность, фетальный дистресс и быстрое прогрессирование болезни считаются прямым показанием к родоразрешению.

Если предусмотрены индуцированные, преждевременные роды, необходимо введение простагландинов для «созревания» шейки матки. С целью «защиты» легкого плода обязательно введение глюкокортикоидов. В основном предпочтение отдается родам через естественные родовые пути, а не кесареву сечению. В обоих случаях родоразрешения желательно, чтобы количество тромбоцитов было больше  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Если количество тромбоцитов меньше, рекомендуется трансфузия тромбомассы.



Региональная анестезия предпочтительна, но при условии, что количество тромбоцитов более  $80 \times 10^9/\text{л}$  при условии нормальной функциональной активности. В условиях ДВС или недавнего применения НМГ (до 12 ч после последней инъекции) региональная анестезия не показана.

Следует учитывать, что ПЭ не исчезает немедленно после родоразрешения, и судороги могут развиваться и в послеродовом периоде. Соответственно, профилактика судорожного синдрома, антигипертензивная терапия и мониторинг в рамках палаты интенсивной терапии должны осуществляться в течение не менее 12–48 ч после родов. Как правило, сульфат магния, антигипертензивная терапия необходимы в течение 12–16 ч после родов.

**Медикаментозное ведение ПЭ. Сульфат магния.** Магnezия (сульфат магния) остается препаратом выбора в профилактике ПЭ. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что применение сульфата магния у женщин с высоким риском преждевременных родов оказывает нейропротективный эффект у плода, что уже подтверждено в систематическом Cochrane ревью. Этот эффект, возможно, зависит от церебральной вазодилатации и, соответственно, купирования гипоксии, связанной с вазоспазмом во время эклампсических судорог. У женщин, получающих сульфат магния, риск эклампсии на 58% ниже, чем в плацебо-группе, а следовательно, и материнская смертность ниже.

**Антигипертензивные препараты.** Наиболее используемые антигипертензивные средства, применяемые при ПЭ, — метилдопа, лабеталол и нифедипин. Лабеталол — относительно безопасный и эффективный  $\beta$ -блокатор, снижает ЧСС и имеет меньше побочных эффектов, чем другие препараты (отсутствуют рефлекторная тахикардия, гипотензия, повышение внутричерепного давления).

Категорически запрещаются высокие дозы диазоксиды из-за повышенного риска гипотензии, а также антагониста серотониновых рецепторов кетансерина.

Следует избегать применения ингибиторов АПФ и препаратов, блокирующих рецепторы ангиотензина, а также диуретиков.

Нифедипин должен назначаться перорально, но не сублингвально.

Гидралазин больше не используется как препарат I линии из-за непредсказуемого гипотензивного эффекта.

Также не показано сочетание сульфата магния и нифедипина.

Далее приводим в помощь **протокол ведения ПЭ.**

1. Мониторинг витальных признаков, рефлексов, неврологическое обследование.
2. Постельный режим и релаксация.
3. Фетальный мониторинг: КТГ, окситоциновый тест, биофизический профиль.
4. Стероиды для созревания легких плода, если срок беременности до 34 нед. — бетаметазон 12 мг в/м в сутки в 2 дозах или дексаметазон 6 мг/сут в/м через 12 ч  $\times$  4 дозы.
5. «Бережное» ограничение жидкости для снижения риска перегрузки объемом. Объем жидкости должен быть 80 мл/ч (max 150 мл/ч) или 1 мл/кг в час; диурез 10 мл/ч.
6. Кислородная маска.
7. Поддержание диастолического давления менее 110 мм рт. ст., систолического давления менее 160 мм рт. ст. с помощью антигипертензивных препаратов.
8. В/в сульфат магния для предотвращения эклампсии в родах и послеродовом периоде.
9. Лабораторный мониторинг: клинический анализ крови, количество тромбоцитов, коагуляционные параметры для исключения ДВС (АЧТВ, ПВ, фибриноген, продукты деградации фибриногена и фибрина, D-димер), мочевины, электролиты сыворотки крови, печеночные функциональные тесты, ЛДГ.
10. Ургентное родоразрешение в сроке свыше 34 нед., при быстром прогрессировании болезни в сроке до 34 нед.

\* \* \*

Исторически гипертензивные синдромы беременности считались ограниченными временными рамками беременности с минимальными остаточными влияниями на здоровье по окончании беременности. И только недавний анализ исследований, как эпидемиологических, так и научных, позволил рассматривать ПЭ не только как болезнь беременных, но и как весомый фактор риска развития хронических заболеваний в дальнейшей жизни. Непосредственными и хорошо известными осложнениями ПЭ считаются эклампсия, HELLP-синдром (с кровотечением или без него), ишемический/геморрагический инсульт, отслойка плаценты, ДВС-синдром, кровоизлияния (разрывы печени, отек легких, ОРДС взрослых, ОПН, смерть).

Однако пожизненные или отдаленные последствия ПЭ для матери и ребенка связаны с повышенным риском развития хронической гипертензии, ишемической



болезни сердца, неврологического дефицита и цереброваскулярных заболеваний, тромбоэмболических осложнений, сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома, хронической почечной недостаточности и преждевременной смерти. Так, к *относительному риску развития заболеваний после преэклампсии относятся:*

- ◆ хроническая гипертензия (RR 2,5–3,7);
- ◆ сердечно-сосудистое заболевание, если преэклампсия связана с ВУЗРП (RR 3,9);
- ◆ ИБС: в целом (2,16); после легкой (2,0) и тяжелой (5,36) преэклампсии;
- ◆ смертность от ИБС (1,38), ССЗ (1,30), ССЗ — преэклампсия > 34 нед. (2,08) и преэклампсия < 34 нед. (9,54);
- ◆ преждевременная смерть (в течение 25 лет) — 2,71;
- ◆ инсульты: нефатальный (1,76), фатальный (2,98), при ПЭ > 37 нед. (0,98) и ПЭ < 37 нед. (5,98);
- ◆ другие факторы: венозная тромбоэмболия (1,19), терминальная стадия почечной недостаточности (4,7), сахарный диабет 2-го типа (1,40–3,8), гипотиреоз (1,7), рак (0,92–0,86).

В то же время оказалось, что эти пациентки неожиданно оказались более «защищенными» от онкологических заболеваний.

*Степень сердечно-сосудистого риска зависит* от типа и тяжести гипертензивного синдрома во время беременности, гестационного срока развития, рецидивирующей формы ПЭ.

Женщины с ранним началом тяжелой ПЭ (до 34 нед.) оказываются в группе самого высокого риска: опасность заболеваемости и смертности оказывается выше в 4–8 раз, чем у женщин с физиологическим течением беременности. Относительный риск ИБС у женщин с ПЭ легкой степени тяжести — 2,00 (95% CI 1,83–2,19), у женщин с тяжелой ПЭ — 5,36 (95% CI, 3,96–7,27).

Неудивительно, что риск тромбоэмболизма после беременности с тяжелой ПЭ по крайней мере в 2 раза выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности и нормальным АД. Тромбофилии (генетические и приобретенные — АФС и пр.) считаются признанными факторами риска развития ПЭ.

Существует несколько гипотез относительно повышенного риска поздних осложнений ПЭ (особенно сердечно-сосудистых): 1) ПЭ имеет те же факторы риска и метаболические расстройства, что и ССЗ, а беременность — это своего рода стресс-тест и «великий

провокатор», проявляющий эти скрытые предрасположенности; 2) это происходит из-за перманентного системного повреждения сосудов, развивающегося после патологической беременности. Возможно, верны обе гипотезы.

Вполне вероятно, что ПЭ «выбирает» женщин с «уязвимой» сосудистой системой, которые имеют предрасположенность к эндотелиальной дисфункции, и, следовательно, преэклампсия — лишь преждевременная манифестация сосудистого заболевания.

Беременность — стресс-тест для организма женщины, так как сама по себе является проатерогенным метаболическим и провоспалительным состоянием, характеризующимся высоким сердечным выбросом, гиперкоагуляцией, усиленной воспалительной реактивностью, резистентностью к инсулину и гиперлипидемией.

Беременность сама по себе, за счет указанных выше изменений, может вызывать патологические изменения, которые могут сохраняться в дальнейшей жизни.

Некоторые факторы, например высокий индекс массы тела, уровень липидов, АД, резистентность к инсулину, тромбофилия, присутствуют у женщин и до беременности, что, безусловно, повышает риски ПЭ и отдаленных последствий ПЭ.

Изучение роли факторов ангиогенеза, молекул адгезии, дисфункции эндотелия и резистентности к инсулину частично проливает свет на вопрос отдаленных последствий ПЭ. Оказалось, что не только эндотелиальная дисфункция сохраняется после ПЭ, но и маркеры активации эндотелия, такие как фактор межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и фактор сосудистой клеточной адгезии-1 (VCAM-1), могут оставаться повышенными более 15 лет. Сохранение этого «антиангиогенного» состояния может способствовать повышению риска ССЗ. Уровни ингибитора ангиогенеза (sFlt) остаются повышенными по крайней мере в течение 18 мес. после родов у женщин с ПЭ в анамнезе по сравнению с пациентками без ПЭ. Возможно, это «антиангиогенное состояние» у женщин с ПЭ в анамнезе объясняет более низкую опасность развития онкологических новообразований и высокий риск гипотиреоза.

Тяжелые формы ПЭ у матерей не проходят бесследно и для здоровья их детей. Как уже указывалось, не менее 1/3 беременностей с ПЭ осложняются фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) и ВУЗРП.

В соответствии с *гипотезой Баркера о фетальном происхождении заболеваний у взрослых*, отдаленные

осложнения ПЭ у детей включают хронические заболевания легких, ДЦП, неспособность к обучению, сахарный диабет 2-го типа, легочную гипертензию, ССЗ и инсульты в дальнейшей жизни, артериальную гипертензию в детстве.

Конечно, нельзя с уверенностью утверждать, связаны ли эти риски непосредственно с ПЭ или сопутствующей ВУЗРП и недонашенностью (при досрочном родоразрешении пациенток с ПЭ). Некоторые исследования указывают на повышенный риск гипертензии уже в детстве.

Таким образом, ПЭ сегодня — это мультидисциплинарная проблема и «точка интереса» не только для акушеров, но и для терапевтов, кардиологов, неврологов, нефрологов, эндокринологов, педиатров и неонатологов.

Женщины, перенесшие ПЭ, должны быть информированы о существующих рисках «поздних» заболеваний в дальнейшей жизни и ориентированы на обследование и, возможно, лечение у специалистов других клинических дисциплин.

В то же время это еще раз подтверждает необходимость улучшения прогнозирования и ранней профилактики этого «коварного» осложнения беременности.

## Литература

- Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. — М.: Медпресс-информ, 2008. — 264 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерской практике. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 442 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилия и противотромботическая терапия. — М., 2003.
- Шифман Е.М. Преэклампсия, HELLP-синдром. — Петрозаводск: Ител-тек, 2002. — 432 с.
- Akihide O., Chikako H. et al. Serum sFlt-1: PlGF Ratio, PlGF and Soluble Endoglin levels in Gestational Proteinuria. Hypertension in pregnancy // *Int. J. Womens Cardiovasc. Health.* — 2009. — V. 28. — P. 95–108.
- Arnadottir G.A., Geirsson R.T., Argrimsson R. et al. Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study // *B.J.O.G.* — 2005. — V. 112. — P. 286–292.
- Baxter J.K., Weinstein L. HELLP-syndrome. The state of the art // *Obstet. Gynec. Surv.* — 2004. — V. 59 (12). — P. 838–845.
- Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D. et al. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systemic review and meta-analysis // *B.M.J.* — 2007. — V. 335. — P. 974–977.
- Bhattacharya S., Prescott G.J., Iversen L. et al. Hypertension disorders of pregnancy and future health and mortality: a record linkage study. *Pregnancy Hypertens // Int. J. Womens Cardiovasc. Health.* — 2012. — V. 2. — P. 1–7.
- Bouwens E.A.M., Stravenhuter F., Mosnier L.O. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of protein C pathway // *J. Thromb. Haemost.* — 2013. — V. 11 (1). — P. 242–253.
- Brosens I., Pijnenborg R., Vercuysse L. et al. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — V. 2004 (3). — P. 193–201.
- Brosens I.A., Robertson W.B., Dixon H.G. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia / In: Winn R., editor // *Obstet. Gynecol. Annual.* — 1979. — P. 177–191.
- Chesley L.C., Anitto J.E., Cosgrove R.A. The remote prognosis of eclamptic women. Sixth periodic report // *A.J.O.G.* — 1976. — V. 124. — P. 446–459.
- Chireau M.V., Bushnell C., Brown H. et al. Pregnancy complications are associated with stroke risk later in life // *Ann. Neurol.* — 2005. — V. 58. — P. 41.
- de Vries J.I., van Pampus M.G., Hague W.M. et al. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset preeclampsia in the women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT // *J. Thromb. Haemost.* — 2012. — V. 10 (1). — P. 64–72.
- Dekker G.A., de Vries J.I. et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — P. 173 (4). — P. 1042–1048.
- George J.N. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura — hemolytic uremic syndrome // *Cur. Opin. Haematol.* — 2003. — V. 10 (5). — P. 339–344.
- Germain S.J., Sacks G.P., Sooranna S.R. et al. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles // *J. Immunol.* — 2007. — V. 178 (9). — P. 5949–5956.
- Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia // *Semin. Perinatol.* — 2012. — V. 36. — P. 56–59.
- Gruslin A., Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes // *Bst. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2011. — V. 25. — P. 491–507.
- Hale S.A., Badger G.J., McBride C.M. et al. Pregnancy vascular dysfunction in women who subsequently develop

- hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertension // Int. J. Womens Cardiovasc. Health.* — 2013. — V. 3. — P. 140–145.
- Heazell A., Norwitz E.R., Kenny L.C. et al. Hypertension in Pregnancy. — United Kingdom: Cambridge University press, 2010. — P. 190.
- Heazell A.E.P., Moll S.J., Jones C.J.P. et al. Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species // *Placenta.* — 2007. — V. 28. — P. 33–40.
- Huppertz B., Kingdom J. et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation // *Placenta.* — 2003. — V. 24 (2–3). — P. 181–190.
- Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis // *Hypertension.* — 2008. — V. 51 (4). — P. 970–975.
- Johnstone E.D., Sawicki G., Guillbert L. et al. Differential proteomic analysis of highly purified placental cytotrophoblasts in preeclampsia demonstrates a state of increased oxidative stress and reduced cytotrophoblast antioxidant defense // *Proteomics-2011 Conference held in HICC Hyderabad, India during June 06–08.*
- Lee M., Rodansky E.S., Smith J.K. et al. ADAMTS-13 promotes angiogenesis and modulates VEGF-induced angiogenesis // *Microvasc. Res.* — 2012. — V. 84. — P. 109–115.
- Levine R.J., Maynard S.E. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // *New Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350 (7). — P. 672–683.
- Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C. et al. Mutations in a family cause thrombotic thrombocytopenic purpura // *Nature.* — 2001. — V. 413. — P. 488–494.
- Lykke J.A., Bare L.A., Olsen J. et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort // *J. Thromb. Haemost.* — 2012. — V. 10 (7). — P. 1320–1325.
- Malek-Khosravi S., Kaboudi M. et al. Plasma Homocysteine in Preeclampsia. *Pregnancy Hypertension // Int. J. Womens Cardiovasc. Health.* — 2009. — V. 28. — P. 13–22.
- Martinelli I., Ruggenti P., Cetin I. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective randomized multicenter controlled clinical trial // *Blood.* — 2012. — V. 119 (14). — P. 3269–3275.
- Mayhew T.M., Ohadike C., Baker P.N. et al. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by preeclampsia with intrauterine growth restriction: studies on exchange surface areas, diffusion distances and villous membrane diffusive conductances // *Placenta.* — 2007. — V. 28 (2–3). — P. 233–238.
- McCrae K.R., Cines D.B. Thrombotic microangiopathy during pregnancy // *Semin. Haemat.* — 1997. — V. 34 (2). — P. 148–158.
- Mello G., Parretti E., Marozio L. et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of large-scale, case controlled study // *Hypertension.* — 2005. — V. 46. — P. 1270–1274.
- Moake J.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2002. — V. 126 (11). — P. 1430–1433.
- Moessmer G., Mueller B., Kolben M. et al. HELLP-syndrome with fetal growth retardation in a woman homozygous for the prothrombin gene variant 20210A // *Thromb. Hemost.* — 2005. — V. 93 (4). — P. 787–788.
- Pijnenborg R., Vercruyse L., Hanssens A. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies // *Placenta.* — 2006. — V. 27 (9–10). — P. 939–958.
- Ray J.G., Vermeulen M.J., Schull M.J. et al. Cardiovascular health after maternal placental syndroms (CHAMPS): population-based retrospective cohort study // *Lancet.* — 2005. — V. 366. — P. 1797–1803.
- Redman C.W., Sacks I.L. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — P. 180 (2). — P. 499–506.
- Roberts D.J., Post M.D. The placenta in preeclampsia and intrauterine growth restriction [review] // *J. Clin. Pathology.* — 2008. — V. 61 (12). — P. 1254–1260.
- Roberts J. Preeclampsia a two-stage disorder: what is the linkage? Are there directed fetal/placental signals? // In: *Preeclampsia: etiology and clinical practice* / Eds. F. Lyall, M. Belfort. — United Kingdom: Cambridge University press, 2007. — P. 183–194.
- Roberts J. *Pregnancy related hypertension* / Eds. R. Creasy, R. Resnik, J.D. Iams // *Maternal-fetal medicine: principles and practice.* — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. — P. 650–688.
- Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review // *Brit. J. Haematol.* — 2006. — V. 132. — P. 171–196.
- Rodger M.A. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients? // *Thromb. Res.* — 2013. — V. 131 (1). — P. 25–27.
- Rojakumar A., Jeyabalan A., Marcovich N. et al. Placental HIF-1 alpha, membrane and soluble VEGF

receptor-1 proteins are not increased in normotensive pregnancies complicated by late-onset intrauterine growth restriction // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2007. — V. 293 (2). — P. 766–774.

*Rojakumar A., Whitelock K.A., Markovick N. et al.* Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2 alpha, in placentas from women with preeclampsia // *Biol. Reprod.* — 2001. — V. 64 (2). — P. 499–506.

*Romero R., Gotsch F. et al.* Inflammation in pregnancy its roles in reproductive physiology, obstetrical complications and fetal injury // *Nutr. Rev.* — 2007. — V. 65 (12). — P. 194–202.

*Smith G.C.S., Pell J.P., Walsh D.* Pregnancy complications and maternal risk of ischemic heart disease: a retrospective cohort study of 129, 290 births // *Lancet.* — 2001. — V. 357. — P. 1213–1236.

*Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T. et al.* Von Willebrand factor and ADAMTS-13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 2011. — V. 31. — P. 1703–1709.

*Studd J., Tan L.S., Chervenak F.A.* Current Progress // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2012. — V. 428. — P. 182–197.

*Tranguilli A.L., Landi B., Giannubilo S.R. et al.* Preeclampsia: no longer solely a pregnancy disease. Pregnancy Hypertension // *Int. J. Womens Cardiovasc. Health.* — 2012. — V. 2. — P. 350–357.

*Tsai H.M.* Shear stress and von Willebrand factor in health and disease // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2003. — V. 29. — P. 479–488.

*van Walraven C., Mamdani M., Cohn A. et al.* Risk of subsequent thromboembolism for patient with preeclampsia // *B.M.J.* — 2003. — V. 326. — P. 791–792.

*Yan-Qiong O., Si-Jian Li et al.* Interactions between inflammatory and oxidative stress in preeclampsia. Hypertension in pregnancy // *Int. J. Womens Cardiovasc. Health.* — 2009. — V. 28. — P. 56–62.

*Zheng X.L.* Structure-function and regulation of ADAMTS-13 protease // *J. of Thrombosis and Haemostasis. ISTH. State of the Art 2013. XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.* — 2013. — V. 11 (1). — P. 11–13.

*Zhon W., Dong L., Ginsburg D. et al.* Enzymatically active ADAMTS-13 variants are not inhibited by anti-ADAMTS-13 autoantibodies: a novel therapeutic strategy? // *J. Biol. Chem.* — 2005. — V. 280. — P. 39934–39941.

*Zhon Y., Genbacev O., Damsky C.H. et al.* Oxygen regulates human cytotrophoblast differentiation and invasion — implications for endovascular invasion in normal pregnancy and in preeclampsia // *J. Reprod. Immunol.* — 1998. — V. 39 (1–2). — P. 197–213.

*Zoja C., Morigi M., Remuzzi G.* The role of the endothelium in hemolytic uremic syndrome // *J. Nephrol.* — 2001. — V. 14 (4). — P. 58–62.

### 26.1. Общее понятие. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС)

В настоящее время ТТП рассматривается как одна из наиболее тяжелых патологий, ассоциированных с микрососудистым тромбозом, которую впервые описал Eli Moschowitz в 1923 г. Он наблюдал 16-летнюю девушку с лихорадкой, анемией, петехиями, параличом и комой. При аутопсии были обнаружены гиалиновые тромбы в микрососудистом русле. В 1955 г. Gasser и соавт. наблюдали 5 детей с острой почечной недостаточностью, сопровождавшейся гемолитической анемией и тромбоцитопенией, и ввели впоследствии в клиническую практику термин *гемолитико-уремический синдром*.

В настоящее время ТТП и ГУС рассматриваются как проявления тромботической микроангиопатии. Этот патологический процесс впервые описали Symmers и соавт. в 1952 г. Так, для тромботической микроангиопатии морфологически характерны утолщение стенок сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол), отек и слущивание эндотелиальных клеток от базальной мембраны, образование тромбоцитарных сгустков и частичная или полная обструкция просвета пораженного сосуда, при этом периваскулярного воспаления не наблюдают, а тромбы состоят почти исключительно из тромбоцитов. Обструкция просвета сосудов приводит к развитию ишемии и инфарктов

органов. Характерным признаком тромботической микроангиопатии считается тромбоцитопения и гемолитическая анемия, что связано с потреблением и разрушением тромбоцитов и эритроцитов в микроциркуляторном русле.

Частота возникновения ТТП точно не известна. По данным Т.Д. Тогок и соавт. (1995), в период с 1968 по 1991 г. заболеваемость ТТП в США составляла 3,7 случаев на 100 тыс. По необъяснимым причинам с 1970–1980 гг. наблюдается неуклонный рост людей, страдающих ТТП. Остается не ясным, связано ли это с увеличением заболеваемости или обусловлено возросшей настороженностью врачей по отношению к этому заболеванию и увеличением частоты его диагностики. Кроме того, причиной повышения смертности от ТТП может быть все большее распространение ВИЧ-инфекции.

Клинические проявления тромботической микроангиопатии зависят от локализации повреждения микрососудов и, следовательно, от вовлечения в патологический процесс различных органов. Так, ТТП характеризуется пентадой симптомов: тромбоцитопения, микроангиопатическая анемия, лихорадка, поражение почек и неврологическая симптоматика. Неврологические проявления ТТП крайне разнообразны и варьируют от небольших нарушений поведения и затуманенности сознания до выраженных сенсорно-моторных нарушений, афазии, судорог и комы. Для ГУС также характерна тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия, но с преимущественным поражением почек.

Таким образом, при ТТП преобладают признаки поражения головного мозга, тогда как при ГУС в патологический процесс в основном вовлекаются почки. Кроме того, при ТТП могут наблюдаться боли в животе, панкреатит, гематурия, нарушения сердечного ритма и зрения. Все эти симптомы обусловлены ухудшением микроциркуляции в различных тканях и органах, включая коронарные сосуды, сетчатку, сосуды, кровоснабжающие ЖКТ. Интересно отметить, что в последние несколько лет в значительном проценте случаев (в 5–10%) ТТП манифестирует под маской острого панкреатита. Развитие развернутой картины ДВС-синдрома, тяжелая почечная, дыхательная, печеночная недостаточность обычно для ТТП не характерны.

ГУС в типичных случаях характерен для детского возраста, в то время как ТТП развивается у взрослых преимущественно в возрасте 40 лет. Однако существует и другая форма ГУС, развивающаяся у взрослых и клинически во многом неотличимая от ТТП. Кроме того, лишь у 40% пациентов с ТТП выявляется классическая пентада симптомов. В то же время неврологическая симптоматика при ТТП бывает выражена в 78% случаев, а при ГУС — у  $1/3$  пациентов [Furlan M. et al., 2001]. При ТТП поражение ЦНС наиболее часто проявляется развитием транзиторных ишемических атак и инсульта. Хотя ТТП относят к достаточно редкой причине острой ишемии головного мозга, в этом случае очень важно вовремя поставить правильный диагноз, так как принципы терапии ТТП и сосудистых заболеваний головного мозга значительно различаются.

Признаки поражения почек при ТТП выявляются в 60% случаев [Ruggenti P. et al., 2001]. При этом исход поражения почек зависит не от вида патологии (ТТП или ГУС), а определяется прежде всего ранним началом адекватной терапии. Кроме того, при семейной форме заболевания у одного и того же пациента в разное время могут выявляться как эпизоды ГУС, так и ТТП. В связи с этим отдифференцировать ГУС и ТТП, основываясь на клинических данных, часто бывает невозможно. Поэтому подход к классификации ГУС и ТТП был изменен. В настоящее время, основываясь на единстве патологических процессов, в основе которых лежит тромботическая микроангиопатия, ГУС и ТТП объединены в понятие *ТТП/ГУС*. Отдельно выделяют лишь ГУС у детей, вызываемую шига-токсином и шигоподобным токсином и ассоциированную с инфекцией *Shigella* или *E. coli*. Это связано с тем, что методы лечения и исходы при детской форме ГУС значительно отличаются от таковых при ТТП/ГУС взрослых.

После внедрения терапии свежемороженой плазмой и значительного снижения летальности у больных ТТП удалось проследить дальнейшую судьбу этих пациентов и стало очевидным, что этиология ТТП характеризуется значительным разнообразием, как и дальнейшее течение этого заболевания.

В настоящее время выделяют следующие *формы ТТП*:

- ♦ *наследственная* (семейная, врожденная), или синдром Апшоу—Шульмана, обусловленная генетическим дефектом протеазы фактора фон Виллебранда — ADAMTS-13;
- ♦ *приобретенная*, развивающаяся за счет формирования антител к ADAMTS-13 или ее ингибитора.

Мутации в гене ADAMTS-13 вызывают значительное снижение уровней этого фермента в плазме крови или выраженное нарушение его активности. При тяжелом генетически обусловленном дефиците ADAMTS-13 эпизоды ТТП могут начинаться с раннего детства, однако у ряда больных заболевание долго не проявляется, вплоть до воздействия какого-либо сильного провоцирующего фактора. Например, триггером для развития первого эпизода ТТП у таких больных может стать беременность. Кроме того, стимулом к возникновению острого эпизода ТТП у больных со сниженной активностью ТТП в плазме крови могут стать различные инфекционные заболевания и септические состояния, сопровождающиеся массивным выбросом провоспалительных цитокинов, а также прием оральных контрацептивов, так как содержащиеся в них эстрогены стимулируют выброс ультравысокомолекулярных мультимеров vWF из эндотелиоцитов. У ряда больных с выраженным наследственным дефицитом ADAMTS-13 (активность ADAMTS-13 в плазме крови менее 5–10%) ТТП принимает хроническое рецидивирующее течение с рождения, а ведущим синдромом становится прогрессирующая почечная недостаточность. Впервые двух таких детей описали Schulman (1960) и Upshaw (1978), в честь которых такая рецидивирующая форма ТТП с преимущественным поражением почек у детей теперь именуется *синдромом Апшоу—Шульмана*. При редкой врожденной форме ТТП рецидивы могут возникать каждые 3–4 нед. Такую форму заболевания часто называют хронической рецидивирующей ТТП.

У двух третей больных с относительно более распространенной приобретенной формой ТТП в случае успешной терапии повторные эпизоды не наблюдаются, тогда как у  $1/3$  пациентов отмечаются

рецидивы [Ruggenti P. et al., 2001]. Когда именно возникнет рецидив, предсказать невозможно. Период ремиссии может длиться от нескольких дней до десятков лет, однако наиболее часто рецидив проявляется в течение года после первого эпизода ТТП. Триггером к развитию рецидива могут служить беременность, хирургическое вмешательство, инфекция, вакцинация.

## 26.2. Классификация.

### Патологоанатомическая картина при ТТП/ГУС

В настоящее время принята следующая классификация тромботических микроангиопатий (табл. 26.1).

*Патологоанатомическая картина при ТТП/ГУС.* Характерными гистологическими признаками микроангиопатической тромбоцитопении при ТТП/ГУС являются утолщение сосудистой стенки (артериол и капилляров), набухание и отслоение эндотелиоцитов от базальной мембраны, образование субэндотелиальных депозитов и тромбирование сосудов микро-

циркуляторного русла. Такие же изменения характерны и для злокачественной гипертензии.

Наиболее часто на аутопсии тромбы обнаруживаются в микрососудах почек, мозга, сердца, поджелудочной железы, селезенки, надпочечников и мезентериальных микрососудах, тогда как тромбозы легких и печени не характерны.

ТТП и ГУС дифференцируют в зависимости от преимущественной локализации микротромбов. Для ГУС характерно образование микротромбов в почках, тогда как при ТТП микротромбы обнаруживаются диффузно в ЦНС, что определяет развитие вариабельной неврологической симптоматики. У детей с шига-токсин-ассоциированным ГУС в острую фазу заболевания выделяются лейкоцитарные и тромбоцитарные микротромбы, которые исчезают примерно через 3 нед. после начала заболевания. К поздним признакам инфекционного ГУС относятся расширение гломерулярных капилляров, отек эндотелиоцитов и некротические изменения в почках. В тяжелых случаях не исключены точечные кортикальные некрозы. Фокальный сегментарный нефросклероз может быть

Таблица 26.1

Патологические процессы, ассоциированные с тромбоцитопенией и микроангиопатическим гемолизом

Тромботическая микроангиопатия	Обуславливающие факторы
<p><b>ТТП</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ семейная (врожденная, хроническая рецидивирующая, синдром Апшоу–Шульмана)</li> <li>◆ приобретенная/спорадическая (рецидивирующая в 1/3 случаев)</li> </ul>	<p>Дефицит активности протеазы фактора фон Виллебранда ADAMTS-13</p> <p>Дефект гена ADAMTS-13, постоянное снижение активности ADAMTS-13 в плазме крови до 5–10%</p> <p>Ингибиторы ADAMTS-13 или аутоантитела IgG к ADAMTS-13, аутоантитела выявляются у 44–94%</p>
<p><b>ГУС</b></p> <p>Типичная (эпидемическая) форма</p>	<p>Шига-токсин-ассоциированный ГУС у детей</p>
<p>Атипичные формы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ семейная/наследственная/врожденная/хроническая рецидивирующая форма</li> <li>◆ приобретенная/спорадическая</li> </ul>	<p>Дефект фактора Н, компонента комплемента С3</p> <p>Антитела к компонентам комплемента</p>
<p>Вторичная форма ТТП/ГУС:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ индуцированная лекарственными препаратами</li> <li>◆ постинфекционная</li> <li>◆ ассоциированная с другими факторами</li> <li>◆ идиопатическая</li> </ul>	<p>Оральные контрацептивы, ингибиторы функции тромбоцитов клопидогрел и тиклопидин, циклоспорин А, митомицин С, такролимус, гемцитабин, комбинированная противоопухолевая терапия</p> <p><i>S. pneumoniae</i></p> <p>Трансплантация костного мозга, лучевая терапия, беременность, системные заболевания (СКВ, АФС, васкулиты), употребление алкоголя, метастатические опухоли, хирургические вмешательства, ОРДС, ДВС-синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия</p>

*Примечание:* АФС — антифосфолипидный синдром; ГУС — гемолитико-уремический синдром; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; СКВ — системная красная волчанка; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.



следствием перенесенного ГУС (постГУС хроническая нефропатия) и обычно выявляется у детей с хронической гипертензией, протеинурией, хронической почечной недостаточностью.

В случае семейных и атипичных форм ГУС преобладает поражение артериол, характеризующееся пролиферацией и гиперплазией интимы, утолщением стенки сосуда и сужением его просвета, развитием вторичной ишемии почек. У взрослых поражение исключительно гломерул выявляется редко; наиболее часто наблюдается вовлечение сосудистого русла. Повреждение сосудов ассоциируется с более выраженными гипертензией, неврологической симптоматикой и неблагоприятным исходом.

С помощью иммуногистохимических методов был установлен состав тромбов при ТТП и ГУС. Так, при ТТП в состав тромбов входят разрушенные тромбоциты и vWF, в то время как для ГУС характерно формирование тромбоцитарно-фибриновых тромбов и отсутствие мультимеров vWF, что обусловлено различными молекулярными механизмами ГУС и ТТП.

### 26.3. Молекулярные и генетические основы патогенеза ТТП/ГУС

**Молекулярный патогенез.** J.L. Moake и соавт. в 1982 г. впервые выявили аномальные мультимерные комплексы vWF у пациентов с ТТП и сделали предположение о возможной роли vWF в патогенезе ТТП. Характерным признаком ТТП является дефицит плазменной протеазы, расщепляющей мультимеры vWF — ADAMTS-13 (*a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs* — дизинтегрин и металлопротеаза с последовательностями тромбоспондина 1-го типа). При семейных формах ТТП наблюдается наследственный дефект этого фермента, в то время как приобретенные формы ТТП характеризуются наличием антител-ингибиторов vWF-протеазы [Raife T.J. et al., 2001].

Данные исследования М. Furlan и соавт. (1998) свидетельствуют об отсутствии дефицита vWF-расщепляющей металлопротеазы при наследственных и спорадических формах ГУС, что позволяет дифференцировать ГУС от ТТП, и что часто бывает невозможно сделать на основании клинической картины. В то же время дефицит ADAMTS-13 помимо ТТП может выявляться и при других патологических состояниях, ассоциированных с тромбозами (воспалительные заболевания, цирроз печени,

онкологические заболевания). Кроме того, С. Loirat и соавт. (2001) описали 5 атипичных случаев ГУС у новорожденных, рецидивировавших от 2 до 15 раз за время наблюдения длительностью от 2 до 14 лет; при этом был выявлен абсолютный дефицит vWF-протеазы. У одного и того же пациента с семейной формой заболевания во время различных эпизодов заболевания могут быть как признаки ГУС, так и ТТП. Кроме того, у пациентов с тромботической микроангиопатией, обусловленной метастатическим поражением, в отличие от классической ТТП, выявляется нормальная активность vWF-протеазы. Такие противоречивые данные свидетельствуют о сложности и часто невозможности дифференциальной диагностики ГУС и ТТП.

Фактор фон Виллебранда представляет собой высокомолекулярный мультимер, образующийся при полимеризации мономерных субъединиц с молекулярной массой 225 кДа в эндотелиальных клетках и мегакариocyтах и накапливающийся в тельцах Weibel-Palade в эндотелиальных клетках и  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. Эти ультравысокомолекулярные мультимеры vWF (ULvWF) секретируются активированными эндотелиоцитами наподобие «лент». В норме эти «ленты» высокомолекулярных комплексов vWF сразу же после экспрессии на плазматической мембране подвергаются распаду на фрагменты с молекулярными массами 189, 176 и 140 кДа под действием плазматической металлопротеазы ADAMTS-13, а следовательно, в циркулирующей крови не обнаруживаются [Furlan M. et al., 2001].

Физиологическая роль мультимера vWF заключается в обеспечении адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу в условиях повреждения сосуда и гемодинамического стресса. Низкомолекулярные фрагменты vWF, циркулирующие в системном кровотоке, обладают слабой способностью к связыванию с тромбоцитами и не проявляют гемостатическую активность. В то время как аффинность отдельных субъединиц vWF к тромбоцитам чрезвычайно мала, мультимеры vWF обеспечивают одновременно множество участков связывания с рецепторами Ib тромбоцитов, что позволяет значительно увеличить силу взаимодействия vWF-тромбоцит. Так, аффинность высокомолекулярной формы vWF к тромбоцитам в 10 раз превышает таковую у отдельных субъединиц vWF [Lammle B. et al., 2004].

Мультимерные «ленты» ULvWF могут фиксироваться на поверхности мембран эндотелиальных клеток при помощи Р-селектина, который секретируется

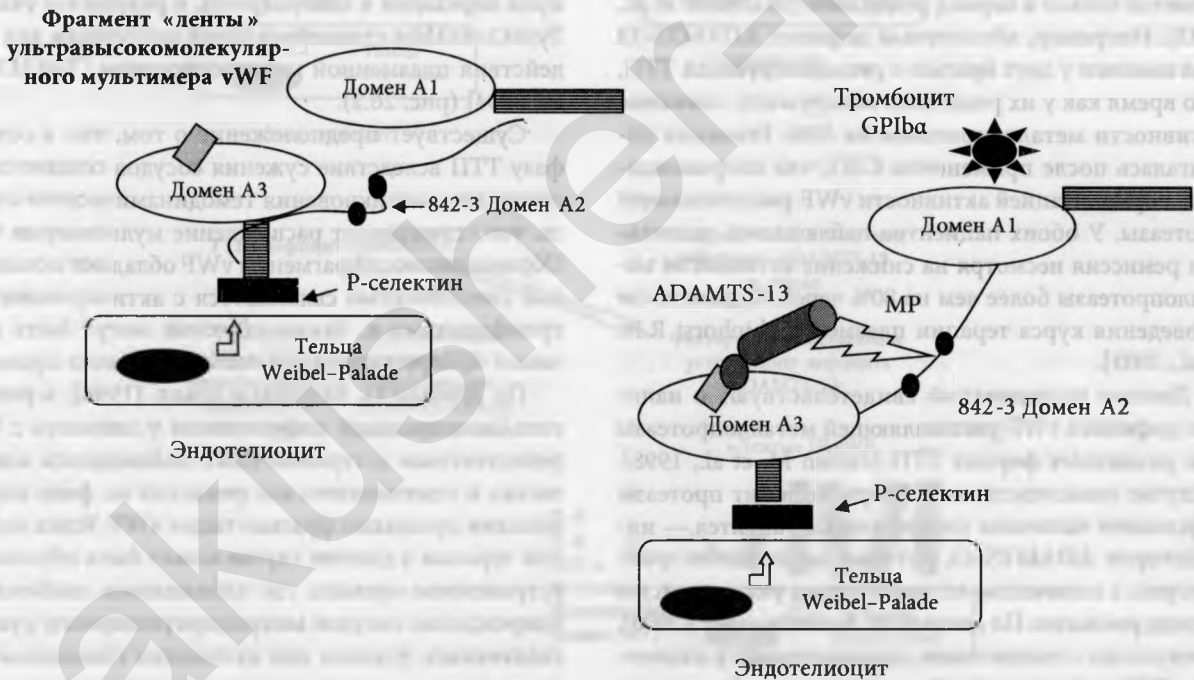
из телец Weibel–Palade одновременно с ULvWF. В результате в условиях относительного или абсолютного дефицита ADAMTS-13 микрососуды оказываются перекрыты гигантскими ULvWF, на которых оседает все возрастающее количество тромбоцитов, образуя блокирующие микрососудистое русло тромботические тромбы.

Одними из факторов, которые стимулируют выброс ULvWF из эндотелиальных клеток, являются провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$  и IL-6). В связи с этим состояния, сопровождающиеся активацией процессов системного воспаления, в т.ч. такие осложнения беременности, как преэклампсия, могут стать стимулом к развитию тромботической микроангиопатии (рис. 26.1).

У пациентов с ТТП, в отличие от здоровых людей, в плазме выявляются мультимолекулярные комплексы vWF. Мультимерные комплексы vWF в большей

степени активируют агрегацию тромбоцитов, чем нормальные фрагменты vWF, что свидетельствует о патогенетической роли мультимеров vWF в развитии тромботических осложнений [Furlan M. et al., 2001].

В норме у здоровых людей активность ADAMTS-13 варьирует в значительных пределах от 50 до 170%. Снижение активности vWF-протеазы ниже нормы (менее 50%) наблюдается в течение III триместра беременности, при циррозе печени, диссеминированных опухолях и воспалительных заболеваниях. У плодов и новорожденных в крови мультимеры vWF присутствуют постоянно и исчезают только через несколько месяцев жизни. Это связано с тем, что способность к физиологическому расщеплению vWF у новорожденного низкая и формируется постепенно в течение первых месяцев жизни. Таким образом, существует гипотеза о том, что vWF-протеаза — это негативный белок острой фазы воспаления. Предполагается, что



**Рис. 26.1.** Механизм расщепления ультравысокомолекулярных мультимеров vWF под действием ADAMTS-13.

Активированные эндотелиоциты секретируют из телец Weibel–Palade «ленты» ультравысокомолекулярных мультимеров vWF, которые могут фиксироваться к поверхности эндотелиальных клеток при помощи P-селектина, который одновременно с vWF секретируется из телец Weibel–Palade. Мономер vWF включает три домена: A1, A2 и A3. Домен A2 содержит участок Tyr842–843Met, который расщепляется под действием протеолитической активности ADAMTS-13. Немедленно после секреции ULvWF на поверхность эндотелиоцитов происходит адгезия тромбоцитов за счет присоединения тромботического гликопротеина Iba к домену A1. В результате такого взаимодействия происходит конформационная перестройка мономера vWF, за счет которой домен A2 и содержащаяся в его составе пептидная связь Tyr842–843Met становится более доступной для взаимодействия с ADAMTS-13. При помощи CUB-домена ADAMTS-13 соединяется с доменом A3 мономера vWF и расщепляется связь Tyr842–843Met в соседнем домене A2.

CUB — карбокситерминальный домен ADAMTS-13, MP — металлопротеиназный домен ADAMTS-13. Мелкие фрагменты vWF, образующиеся после расщепления ULvWF по действию ADAMTS-13 и циркулирующие в крови, не способны вызывать адгезию и агрегацию тромбоцитов

только выраженный дефицит vWF-протеазы может рассматриваться в качестве маркера ТТП.

У пациентов, переживших ТТП, мультимерные комплексы vWF обнаруживаются лишь в острую фазу заболевания, и их нет в кровотоке после выздоровления. Возможно, при массивном повреждении эндотелия происходит значительный выброс vWF из гранул; при этом возникает относительная недостаточность металлопротеазы. Однако у пациентов, страдающих рецидивирующей формой ТТП, мультимеры vWF в кровотоке выявляются постоянно: как в острую фазу заболевания, так и в период ремиссии. Такая рецидивирующая форма заболевания чаще наследственна и обусловлена отсутствием или дефицитом протеазы ADAMTS-13. Так, у большинства пациентов с семейной формой ТТП активность ADAMTS-13 в плазме крови составляет 5–10%, в то время как у большинства пациентов с приобретенной идиопатической ТТП подобное снижение активности ADAMTS-13 выявляется только в период рецидивов [Shaller M. et al., 2013]. Например, абсолютный дефицит ADAMTS-13 был выявлен у двух братьев с рецидивирующей ТТП, в то время как у их родителей обнаружили снижение активности металлопротеазы на 50%. Ремиссия достигалась после применения СЗП, что сопровождалось нормализацией активности vWF-расщепляющей протеазы. У обоих пациентов наблюдалась длительная ремиссия несмотря на снижение активности металлопротеазы более чем на 80% через 20 дней после проведения курса терапии плазмой [Schiphorst R.H. et al., 2003].

Данные исследований свидетельствуют о наличии дефицита vWF-расщепляющей металлопротеазы при различных формах ТТП [Furlan M. et al., 1998]. В случае ненаследственных форм дефицит протеазы обусловлен наличием специфических антител — ингибиторов ADAMTS-13, которые появляются транзиторно, а количество их значительно уменьшается в период ремиссии. По данным M. Furlan и соавт. (2000), в результате спленэктомии, произведенной у пациента с ТТП, обусловленной наличием ингибитора металлопротеазы, через год после первого эпизода ТТП наблюдались исчезновение аутоантител к протеазе, нормализация уровня тромбоцитов и гемоглобина.

В отличие от сериновых протеаз, у металлопротеазы vWF в норме не обнаруживается плазменный ингибитор. Если для большинства металлопротеаз период полужизни измеряется секундами и минутами, для vWF-протеазы этот показатель составляет 2–4 дня [Furlan M., 2003]. Поэтому у пациентов

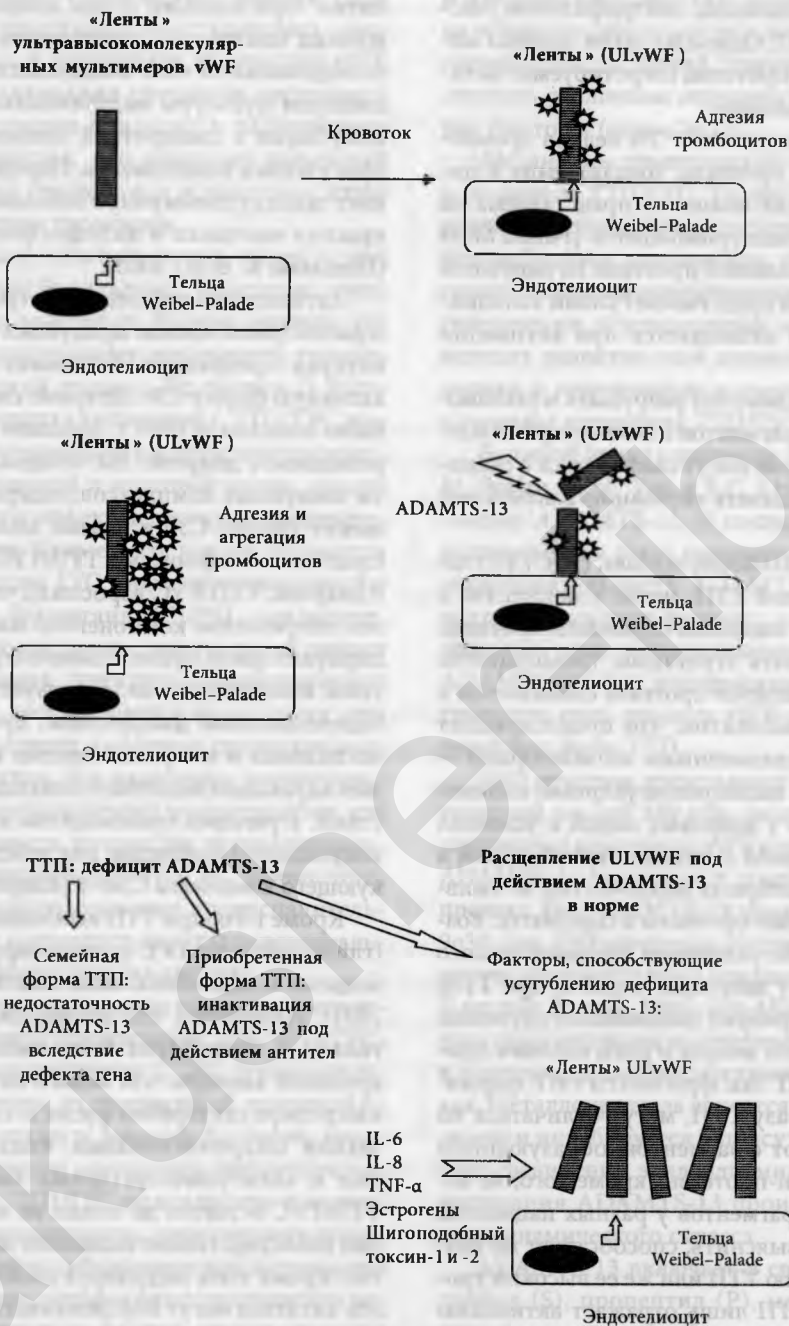
с рецидивирующей ТТП и наследственным дефектом vWF-протеазы при применении плазмы, содержащей vWF-протеазу, может быть достигнута ремиссия заболевания. При дефиците vWF, обусловленном наличием ингибитора, цель плазмафереза заключается в удалении патогенных иммуноглобулинов G (Ig(s)G); возможно также применение иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоидов, винкристина). Ингибитор vWF-протеазы вновь появляется в крови через 3 мес. после лечения.

Интересно, что в процессе острой фазы ТТП характерно увеличение концентрации низкомолекулярных мультимеров vWF и уменьшение содержания высокомолекулярных комплексов vWF, что свидетельствует об активации протеолитического расщепления молекулы vWF. Чувствительность vWF к протеолизу повышается под действием гемодинамического стресса. При этом наблюдаются конформационные изменения молекулы vWF. Линейная конформация молекулы переходит в глобулярную, в результате участок T<sub>yr</sub>842–843Met становится более доступным для воздействия плазменной металлопротеазы [Tsai H.M. et al., 2004] (рис. 26.2).

Существует предположение о том, что в острую фазу ТТП вследствие сужения сосудов создаются условия для возникновения гемодинамического стресса, что стимулирует расщепление мультимеров vWF. Образовавшиеся фрагменты vWF обладают повышенной способностью связываться с активированными тромбоцитами и, таким образом, могут быть причиной прогрессирования патологического процесса.

По данным G. Remuzzi и соавт. (1996), в результате билатеральной нефрэктомии у пациента с ГУС, резистентным к терапии СЗП, наблюдалась клиническая и гематологическая ремиссия на фоне нормализации процессов фрагментации vWF. Успех подобной терапии в данном случае может быть обусловлен устранением органов, где наблюдалось наибольшее повреждение сосудов микроциркуляторного русла и создавались условия для активации гемодинамического стресса.

Интересно, что фрагменты vWF (140, 176 и 189 кДа), образующиеся в острую фазу ТТП, отличаются по молекулярной массе от фрагментов, сформировавшиеся под действием ADAMTS-13 [Furlan M. et al., 2001]. Кроме того, усиление фрагментации vWF во время эпизода ТТП противоречит значительному снижению активности vWF-протеазы, которое наблюдается при активации патологического процесса. Такое несоответствие, возможно, объясняется участием



**Рис. 26.2.** Патогенетические механизмы развития ТТП.

Активированные эндотелиоциты из телец Weibel-Palade секретируют длинные ультравысокомолекулярные «ленты», состоящие из мультимеров vWF (ULvWF), к которым в условиях кровотока тут же происходит адгезия тромбоцитов. Этим адгезированные тромбоциты служат поверхностью для присоединения новых тромбоцитов, которые подвергаются процессам агрегации. При нормальном содержании ADAMTS-13 происходит моментальное расщепление ULvWF, что предотвращает образование тромбоцитарных тромбов. В условиях ТТП, т.е. при генетически обусловленном дефиците или нарушении активности ADAMTS-13 или при снижении активности этого фермента под влиянием антител, процесс расщепления ULvWF нарушается. Стимуляция секреции ULvWF также происходит под действием провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF-α), бактериальных токсинов (шигоподобные токсины-1 и -2, которые являются важнейшим патогенетическим звеном в развитии инфекционно-обусловленной формы ГУС), эстрогенов (например, на фоне применения оральных контрацептивов или во время беременности), что может стимулировать ТТП у лиц с пограничными уровнями ADAMTS-13 в плазме крови

нескольких протеаз (плазмина, нейтрофильной эластазы) в деградации vWF. Одной из таких протеаз может являться калпейн-протеаза, секретируемая активированными тромбоцитами.

Калпейн-протеаза составляет 2% белков тромбоцитов. Половина этой протеазы локализована в цитозоле, тогда как другая половина представлена на плазматической мембране тромбоцитов [Furlan M. et al., 2001]. Экспрессия калпейн-протеазы на наружной мембране тромбоцитов представляет собой кальций-зависимый процесс и наблюдается при активации тромбоцитов.

Калпейн-протеаза способна разрушать мультимолекулярный vWF до фрагментов с молекулярной массой 205 и 85 кДа, которые могут связываться с рецепторами GPIIb/IIIa и вызывать активацию и агрегацию тромбоцитов.

В исследовании W.G. Murphy и соавт. (1987) у 15 пациентов с острой фазой ТТП, но не у пациентов с ремиссией ТТП, была выявлена сериновая протеаза, способная активировать агрегацию тромбоцитов. У пациентов с ТТП калпейн-протеаза связывается с микрочастицами тромбоцитов, что предотвращает ее взаимодействие с плазменными ингибиторами —  $\alpha_2$ -макроглобулином и высокомолекулярным кининогеном. Интересно, что у здоровых людей в условиях тромбин-индуцированной активации тромбоцитов и образования тромбоцитарных микрочастиц не выявляется активной калпейн-протеазы в сыворотке. Возможно, это обусловлено различием фосфолипидного состава микрочастиц у здоровых людей и при ТТП, однако эти процессы требуют дальнейшего изучения. Неясным также остается вопрос о роли калпейн-протеазы в патогенезе ТТП. Так, фрагменты vWF, формирующиеся в острую фазу ТТП, могут отличаться по молекулярной массе от фрагментов, образующихся под действием калпейн-протеазы; кроме того, не исключено, что масса фрагментов у разных пациентов различна. Предстоит выяснить, способствует ли калпейн-протеаза развитию ТТП или же ее высокий уровень в острую фазу ТТП лишь отражает активацию тромбоцитов под действием vWF.

В патогенезе ТТП/ГУС важнейшую роль играет развитие иммунного повреждения, что подтверждают многочисленные экспериментальные данные. Например, Leung в 1988 г. выделил из плазмы пациентов с ТТП/ГУС комплемент-зависимые антитела, способные повреждать эндотелиальные клетки. Так, плазма больных ТТП/ГУС, содержащая антиэндотелиальные антитела, способна активировать агрегацию тромбо-

цитов. При биопсии почек выявлены депозиты иммунных комплексов, содержащих IgM и IgG. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют об активации апоптоза культуры эндотелиальных клеток при их инкубации с сывороткой пациентов с ТТП/ГУС в присутствии комплемента. Нередко ТТП/ГУС осложняет такие аутоиммунные заболевания, как системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром [Hamasaki K. et al., 2003].

Активизация лейкоцитов и тромбоцитов сопровождается увеличением продукции C3bBb-конвертазы, которая превращает компонент комплемента C3 в активную форму C3b. Впервые снижение уровня C3b было описано в 1980 г. Moppens при ГУС, ассоциированном с диареей. На сегодняшний день депозиты иммунных комплексов, содержащие C3, и уменьшение уровня C3b в плазме выявлены у пациентов с различными формами ТТП/ГУС (ассоциированных с диареей, ТТП/ГУС взрослых), что отражает усиленное потребление компонентов комплемента в микроциркуляторном русле. В свою очередь, активация системы комплемента способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции, процессов системного воспаления и микроангиопатии вследствие дальнейшей активации эндотелий-лейкоцитарных взаимодействий, агрегации тромбоцитов и непосредственного повреждения эндотелия под действием мембраноатакующего комплекса C5b-9 [Karpman D., 2013].

Кроме того, при ТТП выявляются антитела к CD36 (гликопротеину IV), экспрессирующемуся на тромбоцитах и эндотелиальных клетках [Furlan M. et al., 2001]. Интересно, что экспрессия CD36 происходит только в капиллярах и не наблюдается в сосудах крупного калибра, что может объяснять вовлечение микроциркуляторного русла в патогенез тромбоцитической микроангиопатии. Роль антиэндотелиальных и антитромбоцитарных антител в патогенезе ТТП/ГУС остается до конца не известна. Возможно, они непосредственно вызывают агрегацию тромбоцитов. Кроме того, индуцируя апоптоз эндотелиоцитов, эти антитела могут обуславливать усиленный выброс мультимеров vWF в системный кровоток.

Ключевая роль в развитии тромбоцитической микроангиопатии принадлежит формированию эндотелиальной дисфункции. При этом происходят повреждение физиологической тромборезистентности эндотелия, активация адгезии лейкоцитов и системы комплемента, ухудшение регуляции метаболизма vWF, изменение скорости кровотока в микрососудистом русле. В возникновении вазоконстрикции

и активации агрегации тромбоцитов важную роль играет нарушение продукции простациклина, процессов фибринолиза и увеличение экспрессии vWF. Прогрессирующая активация процессов системного воспаления и коагуляции приводит к дальнейшему повреждению эндотелия, что замыкает порочный круг патологических процессов и в конечном итоге проявляется развитием тромбозов.

Еще в 1942 г. Mark Altschule сделал вывод о том, что отложению тромбоцитарных агрегатов предшествует активация эндотелия. В свою очередь, это приводит к прогрессирующему вовлечению тромбоцитов в патологический процесс. По данным D. Mitra и соавт. (1997), сыворотка пациентов с ТТП/ГУС вызывает апоптоз эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла почечной и мозговой ткани, однако не обладает подобным эффектом в отношении эндотелия крупных сосудов. Кроме того, плазма пациентов с ТТП и спорадическим ГУС индуцирует экспрессию маркера апоптоза — Fas-лиганда (CD95) — на эндотелиальных клетках почек, мозга, дермы, но не печени и легких. Исследования структуры эндотелиальных клеток с помощью электронной микроскопии при ТТП/ГУС свидетельствуют о наличии признаков апоптоза в эндотелиоцитах. Эти изменения предшествуют образованию тромбоцитарных микротромбов, что доказывает первичность процессов эндотелиального повреждения в патогенезе ТТП/ГУС. Кроме того, в условиях системного воспаления провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  активирует апоптоз эндотелиальных клеток за счет индукции Fas-лиганда.

На сегодня изучены механизмы развития воспаления и эндотелиального повреждения при ТТП/ГУС. В качестве триггера к развитию ССВО (универсальной реакции организма на чрезмерный повреждающий стимул) могут служить токсины бактерий, вирусы, антитела и иммунные комплексы, лекарственные препараты. В основе ТТП/ГУС не исключена и наследственная предрасположенность, характеризующаяся изначально имеющейся субклинической активацией процессов воспаления, которая даже при наличии небольшого провоцирующего фактора может привести к активации патологического процесса. Обнаружение генетической предрасположенности к развитию ТТП/ГУС и наличие рецидивирующих форм заболевания указывают на участие различных механизмов в формировании эндотелиальной дисфункции и прогрессировании патологического процесса.

Таким образом, к характерным клиническим проявлениям ТТП и ГУС относят тромбоцитопению

и микроангиопатическую анемию. Однако, несмотря на общность симптоматики и патогенетических механизмов этих состояний, причиной их развития могут служить различные генетические аномалии и внешние факторы (схема 26.1).

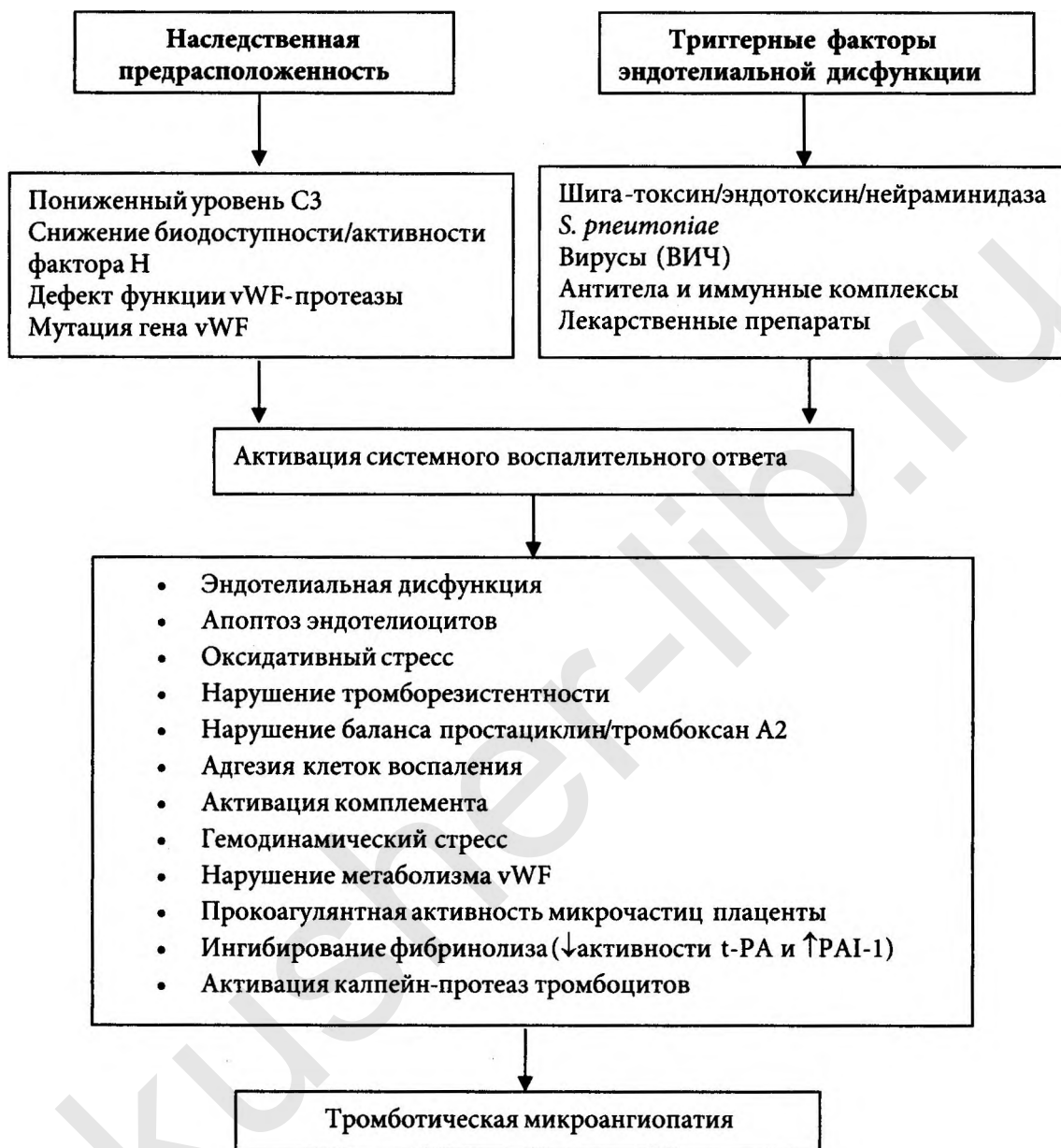
*Механизмы генетической предрасположенности к развитию ТТП/ГУС.* То, что ТТП/ГУС относится к редко встречающемуся состоянию и характеризуется разнообразием клинических проявлений, свидетельствует о наличии определенных приобретенных и/или генетически обусловленных механизмов, обеспечивающих развитие этой патологии. Поэтому молекулярные и генетические исследования служат ключом к разгадке патогенеза ТТП/ГУС.

Большой вклад в изучение патогенеза ТТП внесли M. Furlan, H.M. Tsai и E.C. Lian, выделившие и описавшие ADAMTS-13. В последующих генетических исследованиях была расшифрована аминокислотная последовательность ADAMTS-13, структура гена, кодирующего этот фермент, а также открыты мутации этого гена, обуславливающие развитие дефицита ADAMTS-13. Эти исследования доказали непосредственную роль дефекта vWF-протеазы в патогенезе семейных форм ТТП.

vWF-протеаза представляет собой протеин с молекулярной массой 180 кДа, расщепляющий высокомолекулярные комплексы vWF в позиции 842Tyr-843Met. ADAMTS-13 относится к семейству цинк-зависимых протеаз. Ген ADAMTS-13 локализуется в хромосоме 9q34. Ген vWF-протеазы состоит из 29 экзонов и кодирует полипептидный предшественник ADAMTS-13 [Lammle R. et al., 2005]. Ген ADAMTS-13 экспрессируется синусоидными эндотелиоцитами печени, а также в плаценте, скелетной мускулатуре, опухолевых клетках. Металлопротеаза является кальций- и цинк-зависимой и ингибируется в присутствии хелатообразующих соединений этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). Активация ADAMTS-13 происходит под действием гемодинамического стресса.

ADAMTS-13 включает в свой состав сигнальный пептид (S), пропептид (P), металлопротеазный домен, дизинтегриновый домен (dis), 8 тромбоспондиновых домена типа 1, домен с высоким содержанием цистеина (cys), 2 домена cub [Lammle R. et al., 2005; Zheng X.L., 2013] (схема 26.2).

Генетические исследования свидетельствуют о гетерогенности мутаций гена ADAMTS-13. На сегодня известно 75 видов мутаций гена ADAMTS-13, которые могут обуславливать дефицит vWF-протеазы различной степени выраженности. Так, выраженный



Условные обозначения:

РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1

t-РА — тканевой активатор плазминогена

vWF — фактор фон Виллебранда

↓ — уменьшение

↑ — увеличение

**Схема 26.1.** Патогенез системного воспалительного ответа при ТТП/ГУС



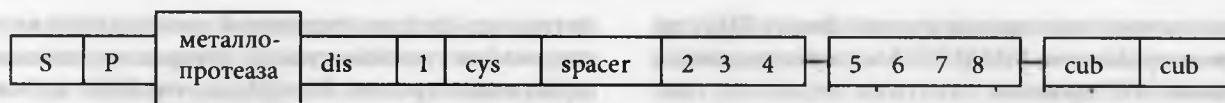


Схема 26.2. Структура ADAMTS-13

дефицит ADAMTS-13 развивается только при гомозиготной или двух гетерозиготных мутациях гена, тогда как при гетерозиготной форме активность протеазы снижается на 50%. В связи с тем что дефицит ADAMTS-13 может обуславливать формирование субклинической формы ТТП, распространенность ТТП становится гораздо больше, чем предполагалось ранее. Диагностирование мутации ADAMTS-13 при наличии субклинической ТТП позволит выделить пациентов из группы риска развития ТТП. У таких пациентов с целью профилактики ТТП возможно применение СЗП при инфекциях, хирургических вмешательствах и других стрессовых ситуациях, способных спровоцировать развитие системного воспалительного ответа и ТТП.

М. Furlan и соавт. (2001) в период с 1996 г. по 2000 г. наблюдали 239 пациентов с ТТП/ГУС (табл. 26.2).

Таблица 26.2

#### Распространенность дефицита vWF-протеазы у пациентов с ТТП /ГУС (n = 239)

Дефицит vWF-протеазы	Число пациентов
Выраженный дефицит vWF-протеазы (ТТП):	95
◆ наследственный	23 (в 19 семьях)
◆ приобретенный	72
Нормальная активность vWF-протеазы (ГУС):	144
◆ семейная форма ГУС	19 (в 12 семьях)
◆ ГУС, ассоциированный с диарей	30
◆ ГУС, не ассоциированный с диарей	95

У 23 пациентов был выявлен выраженный наследственно обусловленный дефицит vWF-протеазы. При этом примерно в половине случаев первый эпизод отмечался в детском возрасте (до 5 лет), в то время как в остальных наблюдениях первые клинические проявления заболевания относились к взрослому периоду (в 20–30 лет). После развития первого эпизода ТТП возникала склонность к рецидивам заболевания. Следует отметить, что распространенность наследственно обусловленного дефицита vWF-протеазы может быть гораздо больше в связи с тем, что у некоторых людей даже выраженный дефицит vWF-протеазы может не проявляться клинически. М. Furlan (2003)

установил, что для обеспечения деградации мультимеров vWF и предотвращения спонтанной активации тромбоцитов и развития тромбозов достаточной оказывается даже 5% активность vWF-протеазы. Так, точечная мутация, приводящая к замене Pro475Ser в vWF-протеазе, обуславливает снижение активности этого фермента до 5% и выявляется у 5% популяции японцев [Miyata T., 2013]. Недиагностированными могут быть также и приобретенные формы ТТП, так как аутоантитела к vWF-протеазы выявляются только в острую фазу заболевания.

Причина, по которой у одних пациентов с выраженным дефицитом vWF-протеазы клиническая картина развивается в первые годы жизни, в то время как другие пациенты могут в течение долгих лет не иметь никаких симптомов заболевания, остается неизвестной. Не до конца понятно также, почему у пациентов, перенесших первый эпизод ТТП, появляется склонность к хроническому рецидивирующему течению заболевания. Интересно, что у 2 пациенток с наследственным дефектом vWF-протеазы первый эпизод ТТП развился во время беременности. У этих женщин впоследствии наблюдались неоднократные рецидивы заболевания. В то же время их родные братья, возраст которых на момент обследования составлял соответственно 27 и 44 года и у которых также наблюдался выраженный дефицит vWF-протеазы, никогда не страдали ТТП [George J.N., 2002].

Остается также неясным, почему не обнаружены у ряда пациентов с ТТП значительного снижения активности ADAMTS-13. По данным регистра ТТП/ГУС Оклахомы, значительный дефицит активности ADAMTS-13 выявили у 16 из 48 пациентов с идиопатической формой ТТП, а активность металлопротеазы отметили как сниженную лишь умеренно у 32 человек [George J.N. et al., 2013]. В то же время между этими двумя группами не было выявлено различия в лабораторных, клинических показателях, ответе на лечение и исходах заболевания, за исключением более выраженной почечной недостаточности и большей частоте рецидивов у больных с выраженным дефицитом активности ADAMTS-13.

По данным Т. Raife и соавт. (2001), приблизительно у 40% пациентов с ТТП обнаруживается нормальный уровень vWF-протеазы. В связи с этим сегодня

отдельно выделяют идиопатическую форму ТТП с тяжелым дефицитом ADAMTS-13 и с субнормальным уровнем vWF-протеазы.

Антитела IgG преимущественно выявляются у 44–94% пациентов с приобретенной формой заболевания. Их уровень обычно возрастает в острый период или во время рецидива ТТП, тогда как в период ремиссии антитела к ADAMTS-13 в плазме крови у таких больных могут не выявляться. Постоянное обнаружение антител свойственно больным с частыми рецидивами заболевания, для которых также характерен выраженный дефицит ADAMTS-13. Причинами такого транзиторного выявления антител к ADAMTS-13 могут быть, с одной стороны, недостаточная чувствительность доступных в настоящее время диагностических методик, а с другой — объяснение дефектов иммунной регуляции, на фоне которых не исключено возникновение интермиттирующего дефицита ADAMTS-13 под действием различных провоцирующих факторов (беременность, инфекционные заболевания).

Необходимо также изучить возможность генетической предрасположенности к развитию аутоиммунной ТТП. Так, J.D. Studt и соавт. (2004) описали двух девочек близнецов с ТТП, у которых были выявлены антитела к ADAMTS-13.

Данные последних исследований свидетельствуют о важной роли системы тромбомодулин/протеин С в патогенезе ТТП/ГУС. У таких пациентов характерно снижение уровня протеинов S и C. Интересно, что, по данным T. Raife и соавт. (2001), в европейской популяции частота мутации фактора V Leiden при тромботической микроангиопатии в 12 раз превышает таковую у контрольной группы. Причем такое повышение частоты мутации Leiden выявляется только у пациентов с нормальной активностью ADAMTS-13. Эти данные свидетельствуют о важной роли генетических тромбофилий в патогенезе тромботической микроангиопатии. Эту гипотезу подтверждают также случаи развития ТТП/ГУС у пациентов с приобретенными аномалиями системы гемостаза (при АФС). Так, антифосфолипидные антитела препятствуют инактивации фактора Va под действием протеина С, что, возможно, отражает единый патогенетический механизм развития тромботической микроангиопатии при АФС и мутации FV Leiden.

Как при ГУС, так и при ТТП отмечается снижение активности фибринолиза. Одним из механизмов такого явления может быть отсутствие активации фибринолиза в связи с дефицитом активности системы тромбомодулин/протеин С [Lian E.C., 2001].

Активность фибринолитической системы зависит от содержания тромбомодулина, которое неодинаково в различных органах. Интересно, что более низкий уровень экспрессии тромбомодулина наблюдается в почках и головном мозге, что, возможно, обуславливает преимущественное вовлечение этих органов в патологический процесс при ТТП/ГУС.

Важно отметить, что лишь у небольшого процента людей с генетическими дефектами системы гемостаза наблюдается развитие ТТП/ГУС, что свидетельствует о мультифакторном характере этого патологического процесса.

### 26.3.1. Дефекты системы комплемента

По данным J.S. Berns и соавт. (1992), за 20 лет наблюдения было отмечено примерно 140 случаев семейных форм ГУС и ТТП, зафиксированных в 70 семьях. При этом ГУС составил  $\frac{2}{3}$  описанных случаев. Авторы установили как аутосомно-доминантное, так и аутосомно-рецессивное наследование. Факторы, способствующие активации патологического процесса, такие как беременность, вирусная инфекция и сепсис, были выявлены в редких случаях. Тот факт, что наследственные формы ГУС и ТТП характеризуются рецидивирующими тромбозами и терапия СЗП эффективна для установления ремиссии, свидетельствует о дефиците определенных плазменных факторов, обеспечивающих поддержание гомеостаза микроциркуляторного русла и защиту эндотелия от действия повреждающих факторов. Так, рецидив тромбозов при семейной форме ТТП/ГУС наблюдается в 50% случаев, при спорадической — только в 10–20%.

Причина семейных форм заболевания — патология системы комплемента, что подтверждают данные о снижении уровня С3b у пациентов с семейной формой. В отличие от спорадической формы ГУС, когда активация системы комплемента (как по классическому пути под действием иммунных комплексов, так и по альтернативному в результате присутствия поврежденных эритроцитов), сопровождающаяся потреблением ее компонентов, наблюдается только в острую фазу, при семейной форме заболевания снижение уровня С3b постоянно. В данном случае снижение уровня С3b не связано с активацией комплемента и усилением потребления его компонентов в условиях развития микроангиопатии, так как все обследованные пациенты находились в стадии ремиссии. Кроме того, низкий уровень С3b не коррелирует с содержа-

нием C4, что еще раз свидетельствует об отсутствии активации комплемента и потребления его факторов.

При ГУС причиной уменьшения концентрации C3b может быть дефект его синтеза, однако наиболее часто выявляются дефицит или нарушение функции фактора Н, регуляторного протеина, ингибирующего активацию комплемента по альтернативному пути и процессы воспаления. Впервые дефицит фактора Н был обнаружен в 1991 г. С.Е. Thompson у пациента с ГУС и у его здорового брата. У двоюродного брата наблюдался 50% дефицит фактора Н, что подтверждает наследственную природу недостатка фактора Н. В исследовании М. Noris и соавт. (1999) была показана взаимосвязь между дефицитом Н и низким уровнем C3 в нескольких семьях с ТТП/ГУС. В то же время в одной из семей уровень фактора Н был в норме. С помощью иммуноблоттинга было показано наличие дефекта структуры фактора Н, который представлял собой димерную, биохимически неактивную форму фактора Н.

Фактор Н предотвращает образование комплекса C3bBb, активирует диссоциацию Bb от C3-конвертаз и деградиацию C3-конвертазы. Фактор Н содержит 2 гепарин-связывающих участка, обеспечивающих его взаимодействие с экстрацеллюлярным матриксом [Zipfel P.F. et al., 2001]. Кроме того, фактор Н проявляет противовоспалительную активность, связывая и нейтрализуя активность С-реактивного белка. Фактор Н участвует в распознавании собственных и чужеродных клеток, подавляя активность комплемента в отношении собственных структур организма. В то же время ряд микроорганизмов (*S. pyogenes*, *Borrelia burgdorferi*, *N. gonorrhoea*, *Ersinia enterocolitica*, *Echinococcus granulosus*, вирус СПИДа) обладает способностью к антигенной мимикрии, что позволяет им оставаться не распознанными с помощью фактора Н. Полное отсутствие фактора Н в плазме, обусловленное дефектом одновременно 2 аллелей гена, ассоциируется с развитием мембранопролиферативного гломерулонефрита в первые годы жизни в связи с отложением компонентов комплемента на гломерулярных мембранах [Zipfel P.F. et al., 2001]. Уменьшение уровня фактора Н в плазме, связанное с дефектом гена в одном из аллелей, является предрасполагающим фактором для развития ГУС.

Под действием факторов, токсичных для эндотелия (вирусов, бактерий, токсинов, иммунных комплексов, цитотоксических лекарственных препаратов), происходит развитие внутрисосудистого тромбоза. При этом стимулируется C3bBb-конвертаза и наблюдается

активация комплемента и отложение его компонентов на сосудистой стенке. В норме фактор Н предотвращает депозицию иммунных комплексов и дальнейшую активацию комплемента. Однако в случае его дефицита или отсутствия биохимической активности происходят бесконтрольное образование C3bBb-конвертазы, активация комплемента, повреждение эндотелия и высвобождение мультимерных комплексов vWF, что приводит к прогрессирующей микроангиопатии и возникновению клинических проявлений ТТП/ГУС. Комплекс C5b-9 активирует процессы коагуляции, стимулируя выброс фактора V из тромбоцитов и образование протромбиназного комплекса на поверхности тромбоцитов, а также активируя синтез тканевого фактора на эндотелиоцитах. Таким образом, гиперактивация или дерегуляция системы комплемента могут стимулировать и поддерживать процессы эндотелиального повреждения, хемотаксис нейтрофилов и активацию тромбоцитов [Kargman D., 2013].

Ряд исследований свидетельствует о роли генетических мутаций фактора Н в формировании аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных форм ГУС. В своем исследовании Р. Warwicker и соавт. (1998) выявили точечную мутацию — замена С на G в короткой повторяющейся последовательности SCR20 гена, локализованного в хромосоме 1q, приводящая к замещению аргинина на глицин в молекуле фактора Н. При этом уровень циркулирующего фактора Н оставался нормальным, тогда как биохимическая активность была полностью нарушена. На сегодня мутации фактора Н разделяют на две группы [Zipfel P.F. et al., 2001]. Первую группу, которая выявляется в 22% случаев, составляют мутации, приводящие к образованию стоп-кодона. Такие мутации обнаруживаются в участках SCR1, SCR8, SCR19, SCR20 и приводят к образованию нестабильной мРНК или нарушению секреции фактора Н, что проявляется тяжелым дефицитом фактора Н в плазме. Вторая группа мутаций составляет 78% и обнаруживается в С-концевом домене молекулы. Возможно, этот домен играет ключевую роль в регуляции функций фактора Н, обеспечивая взаимодействие с компонентом комплемента C3d, гликозаминогликанами и гепарином. На сегодня выявлено три вида мутаций в С-доме фактора Н: V1197C, R1210C, R1215 (Q/G). В результате этих мутаций происходит замена одной из аминокислот в составе фактора Н, что приводит к нарушению его секреции и накоплению внутри клетки или к секреции дефектного неактивного протеина. Последнее стоит

учитывать при интерпретации лабораторных тестов. Так, при ГУС не исключен нормальный уровень фактора Н. Дефицит С3 может также быть связан с дефектом других регуляторных протеинов (DAF, CR1, CR2, C4Bp).

Предполагается, что генетическая предрасположенность играет роль и для развития шига-токсин-ассоциированной формы ГУС. Так, только у 2–7% пациентов инфицирование шига-токсин-продуцирующей *E. coli* приводит к развитию ГУС [Ruggenti P. et al., 2001]. Возможно, причиной повышенной чувствительности к шига-токсину является недавно открытая мутация в области промотора фактора Н.

Предполагается, что семейные формы ТТП и ГУС также относятся к мультифакторным заболеваниям. Врожденный дефект системы комплемента — предрасполагающий фактор, который может реализовать свой патологический потенциал под действием других провоцирующих факторов. Так, ГУС развивается только у одного из 6 членов семьи с низким уровнем С3 [Ruggenti P. et al., 2003]. Несмотря на дефицит активности фактора Н, ее тем не менее оказывается достаточно для поддержания нормальной функции эндотелия. Дефицит фактора Н выявляется не только у пациентов с ГУС, но и при ряде других заболеваний, включая СКВ и мембранопролиферативный гломерулонефрит 2-го типа. Такая разнообразная клиническая картина при наличии мутации в локусе 1 гена свидетельствует о мультифакторной природе ГУС и о необходимости сочетания определенных наследственных и приобретенных факторов. Так, под действием дополнительных повреждающих стимулов (инфекция, воспаление) могут быть созданы условия для активации субклинического патологического процесса, развития прогрессирующего воспаления и тромбозов. Под действием воспалительного стимула (например, при инфекции) в организме происходит активация комплемента, образование хемотаксических протеинов С3а и С5а, которые участвуют в активации лейкоцитов. Под действием медиаторов воспаления (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , свободных радикалов кислорода), продуцируемых активными лейкоцитами, происходят повреждение эндотелия и обнажение субэндотелиального матрикса, что способствует агрегации тромбоцитов и дальнейшей активации системы комплемента [Zoja et al., 2001]. В норме фактор Н обладает противовоспалительными свойствами, связываясь с субэндотелиальным матриксом и предотвращая активацию комплемента и развитие тканевых повреждений. При дефиците активности фактора Н

процессы системного воспаления не ингибируются и приводят к развитию коагулопатии и тромбозов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что генетический дефект vWF-протеазы и системы комплемента — предрасполагающий фактор к развитию ТТП и ГУС, однако для возникновения клинических проявлений необходимо воздействие триггерного фактора. Такую роль могут сыграть вирусная или бактериальная инфекция, антиэндотелиальные антитела, провоспалительные цитокины и другие факторы, способные активировать апоптоз эндотелиоцитов, вызывать развитие эндотелиальной дисфункции и прогрессирование системного воспалительного ответа, что приводит к выбросу мультимеров vWF и создает условия для активации процессов коагуляции и повышения чувствительности к протромботическим стимулам. При этом активация системы комплемента наблюдается как вторичный феномен, связанный с повреждением эндотелия и формированием тромбов. Таким образом, при общности патогенетических механизмов тромботической микроангиопатии, развивающейся в условиях ГУС, ТТП, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, для этих патологий характерны разные триггерные стимулы, обуславливающие процессы тромбообразования и активации системы комплемента. Огромный вклад в понимание патогенеза тромботической микроангиопатии должно принести изучение мутации и вариантов полиморфизма генов, кодирующих факторы коагуляции и медиаторы воспалительного ответа.

#### 26.4. Лабораторная диагностика ТТП/ГУС

Amorosi и Ultmann проанализировали 271 случай ТТП в период с 1925 г. по 1964 г. Эффективного лечения ТТП в то время не существовало, а смертность достигала 90%.

Rudolf и Bell рассмотрели еще 375 случая в период с 1964 г. по 1980 г. В это время терапия СЗП стала активно внедряться в клиническую практику, и смертность среди пациентов с ТТП снизилась до 54%. Подозрения на ТТП требуют незамедлительной терапии. Понятно, что дожидаться развития всех характерных признаков ТТП нецелесообразно. Это привело к изменению критериев диагностики ТТП, которые теперь включали тромбоцитопению и микроангиопатическую анемию. При проведении рандомизированного клинического испытания, включавшего 102 пациентов в период с 1982 г. по 1989 г., по сравнению

эффективности применения СЗП или обменного переливания плазмы в качестве единственных критериев ТТП были окончательно установлены тромбоцитопения и микроангиопатическая анемия. В связи со все более успешной терапией ТТП развитие неврологической симптоматики, почечной недостаточности, лихорадки наблюдается в редких случаях. Так, по данным G.A. Rock и соавт. (1991), в группе пациентов, у которых применялся плазмаферез с заменным переливанием плазмы, летальный исход наблюдался только в 4% случаев.

Таким образом, среди типичных лабораторных проявлений ТТП/ГУС выделили тромбоцитопению и гемолитическую анемию [George J.N. et al., 2004]. В большинстве случаев наблюдается тяжелая тромбоцитопения (до  $60 \times 10^9/\text{мл}$ ). Время жизни тромбоцитов укорочено, что свидетельствует об их ускоренном разрушении в микроциркуляторном русле. В крови могут обнаруживаться предшественники тромбоцитов, что является признаком вторичной активации тромбоцитопоэза. Заболевание характеризуется тяжелой анемией. В 99% случаев концентрация гемоглобина ниже 10 мг/дл, а в 40% — менее 6,5 мг/дл.

Характерно увеличение содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке, что обусловлено активацией гемолиза, а также является признаком тканевой ишемии. Другими признаками гемолиза и перераздражения эритроцитарного ростка служат повышение билирубина (преимущественно непрямого), количества свободного гемоглобина и ретикулоцитов в периферической крови. К характерным признакам микроангиопатической природы гемолиза относится обнаружение фрагментов эритроцитов — шистоцитов и отрицательная реакция Кумбса (за исключением ГУС, ассоциированного с *S. pneumoniae*). Причина образования шистоцитов — резкое сужение сосудов, создающее условия для гемодинамического стресса, обуславливающего фрагментацию эритроцитов.

На начальных стадиях при ТТП в коагулограмме изменений обычно не обнаруживается. При прогрессировании патологического процесса и развитии значительного некроза тканей вторично развивается ДВС-синдром. Гиперактивация процессов коагуляции в этом случае связана со значительной экспозицией ТФ на поврежденных клетках различных тканей и связыванием с ним фактора VIIa. Лабораторно выявляются повышение уровней D-димера, удлинение АЧТВ и протромбинового времени, снижение уровней фибриногена [Alberio L., 2013].

Диагностические подходы при ТТП/ГУС, используемые при тромботической микроангиопатии, описаны в табл. 26.3.

Таким образом, диагностические признаки ТТП/ГУС весьма неспецифичны. При этом возникает дилемма: необходимость применения плазмафереза при ТТП, с одной стороны, и в то же время — риск процедуры, который может быть неоправданным в случае гипердиагностики ТТП/ГУС. Современные знания о роли дефицита ADAMTS-13 в патогенезе ТТП позволят надеяться на более точную диагностику ТТП и адекватную терапию.

Дефицит ADAMTS-13 — характерный признак ТТП, позволяющий дифференцировать эту патологию от других тромботических микроангиопатий. Полный анализ включает в себя определение активности ADAMTS-13 и определение мультимеров vWF методом электрофореза в геле [Kremer H.J.A. et al., 2003]. При подозрении на семейную форму ТТП возможно проведение генетического исследования с целью выявления дефекта гена ADAMTS-13 у родственников пациента. Генетические методы диагностики дефицита ADAMTS-13 дорогостоящи и доступны далеко не каждой лаборатории.

Активность ADAMTS-13 можно определить при помощи электрофореза в агаровом геле с последующим иммуноблоттингом. В качестве субстрата в этой реакции используют очищенный vWF, выделенный из криопреципитатов плазмы здорового донора. Субстрат инкубируют с исследуемой сывороткой, а размер образовавшихся фрагментов vWF определяют при помощи электрофореза. Затем фрагменты vWF подвергают электроблоттингу на нитроцеллюлозе и инкубируют с кроличьими антителами к человеческому vWF, конъюгированными с пероксидазой. Этот метод чувствителен для выявления низкой активности vWF-протеазы и способен отличить 0% активности и 1% активности vWF-протеазы [Furlan M. et al., 2002]. Однако в случае умеренного дефицита vWF-протеазы чувствительность теста значительно снижается.

Весьма перспективным в связи с этим представляется возможность применения иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием рекомбинантного фрагмента vWF в качестве субстрата для определения активности ADAMTS-13. Образовавшиеся фрагменты vWF при этом связываются с поверхностью, содержащей коллаген III, а их концентрация определяется при помощи антител к vWF, конъюгированных с пероксидазой. В отличие от предыдущего, этот метод обладает большей чувствительностью при умеренном дефиците vWF-протеазы [Furlan M. et al., 2002].

Более физиологичный метод определения активности ADAMTS-13 разработали J.F. Dong и соавт. (2004). Метод основан на усилении протеолиза vWF

в условиях гемодинамического стресса. В данном методе определяется способность плазмы пациента вызывать разрушение связи тромбоцитов с акти-

Таблица 26.3

Диагностические подходы, используемые при тромботической микроангиопатии

Симптом	Диагностические методы	
Гемолиз	Гемоглобин, количество эритроцитов Ретикулоциты Лактатдегидрогеназа Гаптоглобин, свободный сывороточный гемоглобин Реакция Кумбса Количество шистоцитов	
Тромбоцитопения	Количество тромбоцитов	
Органные поражения	Головной мозг	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ КТ/МРТ с контрастом</li> <li>◆ электроэнцефалография</li> </ul>
	Почки	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Сывороточный креатинин</li> <li>◆ Скорость клубочковой фильтрации</li> <li>◆ Диурез</li> </ul>
	Сердце	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ ЭКГ</li> <li>◆ Тропонины</li> <li>◆ Эхо-КГ</li> </ul>
	Легкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Сатурация, газовый состав крови</li> <li>◆ Рентгенография/КТ органов грудной клетки</li> </ul>
	Свертывающая система крови	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Коагулограмма</li> <li>◆ D-димер</li> <li>◆ Активность протеина С</li> <li>◆ Антифосфолипидные антитела</li> </ul>
	Поджелудочная железа	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Глюкоза в крови</li> <li>◆ Сывороточная амила и липаза</li> </ul>
Специальные методы диагностики	Общие методы	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Тест на беременность</li> <li>◆ Исключение инфекций (антитела к ВИЧ, Hbs-антиген, HCV)</li> <li>◆ Функция щитовидной железы</li> </ul>
	ТТП	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Активность и уровень антигена ADAMTS-13</li> <li>◆ Антитела к ADAMTS-13</li> <li>◆ Антиген vWF, ристоцетин-кофакторная активность</li> <li>◆ Генетический анализ ADAMTS-13</li> </ul>
	ГУС	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Обследование на бактериальные инфекции/токсины (<i>E. coli.</i>, <i>S. Shigella</i> и т.д.)</li> <li>◆ Компоненты комплемента C3, C4, CH50</li> <li>◆ Генетический анализ генов компонентов системы комплемента</li> </ul>
Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Сопутствующие ранее перенесенные заболевания</li> <li>◆ Фоновые факторы риска тромботической микроангиопатии (злокачественные опухоли, инфекции, системные заболевания, в т.ч. системная красная волчанка, системные васкулиты, антифосфолипидный синдром), трансплантация органов, беременность, оперативные вмешательства</li> <li>◆ Лекарственные препараты</li> <li>◆ Семейный анамнез</li> </ul>	

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ГУС — гемолитико-уремический синдром; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ЭКГ — электрокардиограмма; Эхо-КГ — эхокардиография; ADAMTS-13 — дизинтегрин-подобная металлопротеаза с последовательностью 13 по типу тромбоспондина-1; HCV — вирус гепатита С; vWF — фактор фон Виллебранда.

вированными эндотелиоцитами, которая осуществляется при взаимодействии тромбоцитов с vWF с применением перфузионной системы. Недостатками этого метода считаются техническая сложность и высокая цена, а также доказанная в последующих исследованиях возможность получения ложных результатов. Поэтому этот способ определения активности ADAMTS-13 не нашел широкого применения в практике.

Наиболее перспективным представляется метод определения активности ADAMTS-13 с использованием рекомбинантного vWF или его субъединицы A2, ответственной за взаимодействие с металлопротеазой [Lammle R. et al., 2005]. К. Kokame и соавт. (2004) синтезировали полипептид, состоящий из 73 аминокислотных остатков (1596Asp–1668Arg). Размер этого пептида является минимально необходимым для взаимодействия с ADAMTS-13.

Возможно, определение активности ADAMTS-13 может служить критерием развития рецидива ТТП, однако эта гипотеза требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Однако, несмотря на то что определение дефицита ADAMTS-13 очень специфичный метод для выявления ТТП, данный способ все же недостаточно конкретен для определения всех пациентов с ТТП, которым показано проведение терапии плазмой. Кроме того, методы выявления активности ADAMTS-13 не всегда общедоступны, поэтому, вплоть до сегодняшнего дня, для диагностики ТТП используются два основных лабораторных признака: тромбоцитопения и микроангиопатическая анемия. Однако, по последним данным К.А. Downes и соавт. (2004), эти критерии являются не только недостаточно чувствительными, но и не вполне специфичными. Авторы описывают развитие инсульта, не сопровождавшегося тромбоцитопенией и микроангиопатической анемией, у двух пациенток, перенесших несколько эпизодов ТТП. У обеих женщин был выявлен выраженный дефицит активности ADAMTS-13, что свидетельствует о том, что причиной инсульта стала ТТП. Применение СЗП привело к выздоровлению. Подобный случай ранее описали Н.М. Tsai и соавт. (2003), когда у женщины наблюдалось развитие инсульта через 8 лет после эпизода ТТП. Было выявлено снижение активности ADAMTS-13 вследствие наличия ингибитора. При этом гематологические заболевания отсутствовали. Однако через 3 нед. после инсульта у женщины сформировалась тромбоцитопения и гемолитическая анемия.

## 26.5. Особенности тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью

Беременность по праву считается одним из важнейших триггерных факторов для развития ТТП и тромботической микроангиопатии. В 12–31% случаев ТТП/ГУС развивается во время беременности или в раннем послеродовом периоде [Thompson C.E. et al., 1992; Oklahoma TTP-HUS registry, 2001; Kentouche K. et al., 2013]. Заболеваемость ТТП во время беременности составляет 1 на 25–100 тыс. [Kentouche K. et al., 2013]. Во время беременности наблюдается, с одной стороны, прогрессивное повышение уровней vWF (вероятно, под действием эстрогенов), а с другой — снижение активности ADAMTS-13, что может быть обусловлено повышенным потреблением этого фермента, действие которого направлено на разрушение избыточных количеств ультравысокомолекулярных мультимеров vWF, экспрессируемых активированным эндотелиоцитами. Таким образом, беременность может стать провоцирующим фактором для развития ТТП при генетическом дефекте ADAMTS-13. Кроме того, ТТП во время беременности описана и у пациенток с антителами к ADAMTS-13. У ряда больных с наследственным дефицитом ADAMTS-13 и пограничными уровнями этого фермента ТТП может впервые проявить себя именно во время беременности. По обобщенным данным мировой литературы, ТТП/ГУС развиваются в I триместре беременности в 11% случаев, во II — в 15%, а в III триместре и послеродовом периоде — в 74% наблюдений.

В настоящее время критериями для постановки диагноза из пяти характерных признаков этого заболевания служат только тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия. В результате ТТП/ГУС сегодня диагностируется в 7 раз чаще. Клинически ТТП/ГУС в этом случае часто бывает трудно отличить от тяжелой формы гестоза, эклампсии и HELLP-синдрома, для которых также характерны тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия. Ситуация осложняется еще и тем, что HELLP-синдром и эклампсические судороги могут возникнуть в отсутствие типичных признаков тяжелого гестоза. Так, по данным Katz et al. (2000), у 60% женщин эклампсия развилась на фоне нормального артериального давления и была первым проявлением гестоза. Следует отметить, что для ТТП/ГУС обычно не характерно поражение печени, в то время как почечная недостаточность и изменения психического



статуса — признаки HELLP-синдрома и не свойственны для ТТП/ГУС.

Важность дифференциальной диагностики ТТП/ГУС и HELLP-синдрома обусловлена разными подходами к терапии этих состояний. Так, при HELLP-синдроме применение плазмафереза с заменным переливанием плазмы требуется в редких случаях (при отсутствии улучшения состояния в течение 72 ч после родоразрешения), так как в большинстве случаев патологический процесс регрессирует самостоятельно после родоразрешения [McMinn J.R. et al., 2001]. В то же время при подозрении на ТТП/ГУС необходимо незамедлительно начать переливание плазмы. До внедрения в клиническую практику плазмафереза материнская смертность при ТТП/ГУС составляла 95%, а перинатальная — 80% [George J.N. et al., 2004]. Но даже несмотря на терапию плазмой ТТП/ГУС, возникающая в послеродовом периоде, обычно сопровождается развитием тяжелой почечной недостаточности и характеризуется плохим прогнозом. При появлении симптомов ТТП/ГУС в I триместре беременности вопрос о дифференциальной диагностики с HELLP-синдромом не возникает, так как возникновение последнего характерно только в поздних сроках беременности.

Следует особо подчеркнуть, что с увеличением сроков гестации происходит прогрессивное снижение уровней ADAMTS-13, поэтому беременность у пациенток с ТТП в анамнезе, особенно при ТТП, связанной с предыдущей беременностью, является слишком опасной авантюрой. Таким женщинам беременность категорически противопоказана. Особенно это касается пациенток, у которых в прошлом ТТП приобрела осложненный характер (потребовалось большое количество процедур плазмафереза для достижения ремиссии или присоединились другие жизнеугрожающие осложнения, такие как сепсис или гепарин-индуцированная тромбоцитопения) или наблюдались гипотензивные аллергические реакции на компоненты плазмы. В частности, риск рецидива ТТП при синдроме Апшоу—Шульмана с выраженным генетически обусловленным дефицитом ADAMTS-13 без применения СЗП достигает 100% [Kentouche K. et al., 2013].

Однако в литературе описаны успешные случаи пролонгирования беременности. Так, М.Н. Mokrzycki и соавт. (1995) описали случаи эффективного применения плазмафереза у беременных с ТТП/ГУС на сроке гестации менее 6 нед., что позволяло пролонгировать беременность и обеспечить рождение жизнеспособного плода. Было показано, что беременность не влияет на эффективность плазмафереза при

ТТП/ГУС, а плазмаферез не ухудшает состояние плода [Shamseddine A. et al., 2004]. В то же время, если заболевание началось в I триместре беременности, прогноз для плода, несмотря на лечение, в большинстве случаев менее благоприятен, чем при появлении симптомов ТТП/ГУС в конце беременности.

Вообще, для пациенток с ТТП характерен высокий риск невынашивания беременности и мертворождений. Так, по данным М. Moatti-Cjhen (2012), частота потерь плода при синдроме Апшоу—Шульмана достигает 40%. При патологоанатомическом исследовании при этом выявляются инфаркты плаценты. К счастью, у детей, рожденных от матерей с иммунообусловленной формой ТТП, тромботической ангиопатии не наблюдается. Это позволяет сделать вывод о том, что материнские антитела не проникают в кровотоки плода в достаточных количествах для того, чтобы вызвать тромботическую микроангиопатию.

У пациенток с ТТП в анамнезе во время беременности необходим постоянный контроль общего анализа крови, уровней ЛДГ и ADAMTS-13. В III триместре контроль этих лабораторных показателей должен проводиться еженедельно. При снижении уровня тромбоцитов, появлении шистоцитов, нарастании уровней ЛДГ и снижении уровней ADAMTS-13 до 10% требуется начало терапии СЗП или плазмаферез (особенно в присутствии антител к ADAMTS-13) и по возможности скорейшее родоразрешение. Одновременно с обнаружением перечисленных лабораторных признаков ТТП наблюдается повышение плазменных уровней фактора VIII, антигена vWF и активности vWF до 300–600%.

Результаты наблюдений за беременными с ТТП в анамнезе свидетельствуют о том, что тромботическую микроангиопатию гораздо проще предотвратить, чем прервать уже начавшийся патологический процесс. Так, К. Kentouche и соавт. (2013) описали случай успешного ведения беременности у пациентки с тяжелым наследственным дефицитом ADAMTS-13. У этой пациентки диагноз синдрома Апшоу—Шульмана был установлен в возрасте 16 лет. Активность ADAMTS-13 у больной составляла менее 1%, что было обусловлено сочетанной гетерозиготной мутацией в гене этого фермента. В дальнейшем каждые 2 нед. пациентка получала профилактические инфузии плазмы в количестве 800 мл, что позволило добиться полного отсутствия симптомов заболевания в последующем за исключением умеренного снижения количества тромбоцитов в период инфекционных заболеваний. В возрасте 28 лет у пациентки наступила беременность, в тече-

ние которой проводился постоянный контроль уровней тромбоцитов и активности ADAMTS-13. Целевые уровни тромбоцитов составляли более 100 000/мл, а активность ADAMTS-13 — более 5%, что было достигнуто путем увеличения дозы СЗП и увеличения частоты инфузий. Одновременно проводилась терапия низкомолекулярным гепарином в профилактических дозах. В течение всей беременности результаты УЗИ плода были без патологии. Пациентка была родоразрешена в плановом порядке на сроке 39 нед. путем операции кесарева сечения.

Таким образом, беременность рассматривается как важнейший триггерный механизм, обуславливающий развитие ТТП/ГУС. По данным К.Р. McCrae и соавт. (1997), у женщин после первого эпизода ТТП/ГУС, спровоцированного беременностью, в последующем характерны рецидивы заболевания. W.R. Bell и соавт. (1997) описали интереснейший клинический случай: у 23-летней женщины в течение 73 мес. было четыре беременности, заканчивавшиеся самопроизвольными абортами в I триместре, после чего у нее развивались эпизоды ТТП, регрессировавшие на фоне лечения кортикостероидами и плазмаферезом. После имплантации противозачаточного средства новых эпизодов ТТП не отмечалось.

## 26.6. Принципы терапии ТТП/ГУС

Терапией выбора при ТТП/ГУС является применение СЗП или плазмаферез. Применение обменного переливания плазмы позволяет снизить уровень смертности при ТТП/ГУС с 80 до 10%. Впервые эффективность обменного переливания плазмы была показана у пациента с ТТП Rubinshtein в 1959 г.

Цель применения плазмафереза: возмещение уровня vWF-протеазы, удаление антител, блокирующих активность ADAMTS-13, провоспалительных цитокинов, компонентов комплемента из системного кровотока, а также возмещение дефицита естественных антикоагулянтов, что особенно важно при сочетании ТТП/ГУС с генетическими тромбофилиями и АФС. При наследственной форме, обусловленной гомозиготной или двумя гетерозиготными мутациями ADAMTS-13, эффективно применение СЗП, а для профилактики рецидивов заболевания переливание плазмы необходимо применять 1 р./2–3 нед. [Yarranton H. et al., 2003]. У больных с приобретенной формой ТТП, у которых дефицит ADAMTS-13 в большинстве обусловлен не абсолютным отсутствием этого белка, а блокадой его активности вследствие

циркуляции аутоантител, только одни переливания СЗП не всегда оказываются достаточными, так как имеющиеся антитела будут блокировать и вновь поступающие в организм количества ADAMTS-13. По данным G.A. Rock и соавт. (1991), плазмаферез более эффективен по сравнению с применением СЗП при приобретенной ТТП, что, однако, может быть связано с большим количеством переливаемой плазмы в процессе плазмафереза. Кроме того, в условиях почечной и/или сердечной недостаточности, которые нередко развиваются на фоне острых эпизодов ТТП, введение значительных количеств СЗП способно вызвать объемную перегрузку. В связи с этим у данной категории больных предпочтение следует отдавать плазмаферезу. Тем не менее терапия СЗП бывает эффективной и при приобретенной форме ТТП, так как вновь поступающих количеств ADAMTS-13 может оказаться достаточно, чтобы преодолеть ингибирующее влияние антител. Кроме того, инфузия СЗП у больных с приобретенной формой ТТП должна быть начата сразу же после появления подозрения на ТТП при отсутствии возможности начать плазмаферез в экстренном порядке или до того, как будет уточнен диагноз [Knöbl P.N., 2013].

Лечение необходимо продолжить до достижения полной клинической ремиссии заболевания. На сегодняшний день нет клинических признаков, позволяющих определить необходимую длительность применения терапии плазмой. Решение о продолжении и прекращении терапии плазмой исключительно эмпирическое. В 30–80% случаев после отмены плазмы происходит быстрая активация патологического процесса, что проявляется в значительном уменьшении количества тромбоцитов и требует возобновления терапии плазмой. По данным W.R. Bell и соавт. (1991), для предотвращения неполного ответа на лечение или быстрого рецидива плазмаферез должен быть продолжен в течение как минимум 3 дней после достижения клинической и лабораторной ремиссии, что подразумевает восстановление неврологического статуса, повышение уровней тромбоцитов (до 150–200 тыс./мл) и гемоглобина и нормализацию уровней ЛДГ. Некоторым больным с приобретенной ТТП и частыми рецидивами требуется ежедневное проведение плазмафереза. Пропуск всего 1 дня может привести к возврату симптомов заболевания (!).

Однако остается неясным, почему количество тромбоцитов достигает нормального уровня только через 3 нед. после применения терапии плазмой, тогда как период полужизни ADAMTS-13 составляет

2–4 дня, а ее активность через 1–2 ч инфузии СЗП достигает 10–20% от нормального значения и через 3–8 дней вновь становится ниже 5% [Lammle R. et al., 2005]. Возможно, ADAMTS-13 длительно сохраняет свою активность на поверхности эндотелиоцитов, несмотря на снижение ее концентрации в плазме.

На сегодня для лечения ТТП/ГУС, помимо терапии плазмой, применяется целый ряд методов и лекарственных препаратов, однако эффективность большинства из них остается недоказанной (табл. 26.4). Эти методы направлены на подавление синтеза аутоантител и применяются у больных с приобретенной ТТП и аутоантителами к ADAMTS-13 при отсутствии эффекта от стандартной терапии с применением плазмафереза и СЗП. Возможные варианты терапии включают высокие дозы глюкокортикоидов, ритуксимаб (моноклональные антитела к CD20 на В-лимфоцитах), в комбинации с циклофосфамидом, циклоспорин, спленэктомия. Так, появились данные о повышении эффективности терапии приобретенной ТТП при одновременном применении плазмафереза и глюкокортикоидов. W.R. Bell и соавт. (1991) рекомендуют начинать преднизолон внутривенно в дозе 200 мг/день сразу же после установления диагноза ТТП и продолжать лечение с постепенным снижением дозы, вплоть до выздоровления. Терапию глюкокортикоидами со снижением дозы проводят еще в течение нескольких недель. При этом необходим постоянный контроль уровней тромбоцитов, чтобы не пропустить рецидив ТТП. В случае возврата симптомов необходимо возобновить прежнюю интенсивную терапию (плазмаферез + высокие дозы глюкокортикоидов). Следует отметить, что шистоциты продолжают циркулировать в крови у больных, перенесших острый эпизод ТТП, в течение длительного времени и не могут служить ни маркером рецидива, ни признаком ремиссии заболевания.

При нечувствительности к терапии СЗП свою эффективность показала криопреципитированная плазма, очищенная от мультимеров vWF, фибриногена и фибронектина. Преимущество этого метода терапии состоит в сохранении необходимых плазменных факторов и очищении плазмы от продуктов, способных участвовать в прогрессировании микроангиопатии. Исходя из этого можно предположить, что криопреципитированная плазма обладает преимуществом перед СЗП для лечения пациентов с ТТП/ГУС, однако результаты двух небольших рандомизированных исследований эту гипотезу не подтвердили.

Важно отметить, что всем пациентам с ТТП, несмотря на выраженную тромбоцитопению, необхо-

димо проведение тромбопрофилактики НМГ. В то же время применение тромбоцитарных препаратов не позволяет блокировать патологический процесс формирования тромбоцитарных микрососудистых тромбов в условиях ТТП и лишь усугубляет тромбоцитопению и повышает риск кровотечений. Однако в клинической практике аспирин все же назначают пациентам с ТТП в случае выраженных микроциркуляторных нарушений, в частности затрагивающих коронарные сосуды.

У пациентов, у которых на фоне плазмафереза наблюдается только частичный ответ или на фоне терапии ухудшается состояние, единственный выход — в ежедневном продолжении плазмафереза в попытке добиться ремиссии. Однако у таких больных необходимо заподозрить присоединение гепарин-индуцированной тромбоцитопении или септических осложнений (например, катетер-ассоциированного сепсиса). Один из признаков ГИТ — прогрессивное падение уровней тромбоцитов на фоне отсутствия нарастания или снижения показателей ЛДГ.

В ряде случаев у пациентов с идиопатической ТТП/ГУС наблюдается нечувствительность и даже развивается зависимость от терапии плазмой, что требует постоянного ее применения. В таких случаях эффективной может оказаться спленэктомия. Спленэктомия во время гематологической ремиссии следует рассматривать в качестве метода выбора у пациентов с семейной формой ГУС, характеризующейся частыми рецидивами и требующей частого и длительного применения терапии плазмой.

Выявление антител к vWF помогает определить группу пациентов, у которых можно надеяться на эффективность иммуносупрессорной терапии (применение глюкокортикоидов, винкристина, иммуноадсорбции IgG и спленэктомии). Назначение кортикостероидов основано на их способности ингибировать разрушение тромбоцитов в селезенке и предотвращать повреждения эндотелия. Однако, до того как терапия плазмой стала применяться в клинической практике, применение глюкокортикоидов позволяло добиться ремиссии менее чем у 10% пациентов, что практически соответствовало исходу у нелеченых пациентов. Лишь в одном исследовании W.R. Bell и соавт. (1991) выявили эффективность монотерапии кортикостероидами у пациентов с ТТП/ГУС средней тяжести.

Ряд экспериментов свидетельствует о том, что при ТТП/ГУС патогенетически обоснованно применение внутривенного иммуноглобулина. Так, в/в иммуно-

Таблица 26.4

## Методы лечения тромботической микроангиопатии

Лечение	Способ применения и дозировка	Показания
Лечение с доказанной эффективностью		
1) плазмаферез	Переливание 1–2 (60–80 мл/кг) доз плазмы в день	Терапия выбора при ТТП/ГУС взрослых, жизненно необходима при поражении ЦНС, восстанавливает функцию почек; риск перегрузки объемом при переливании плазмы отсутствует даже у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью Начальная терапия при всех вариантах тромботической микроангиопатии Терапия выбора при аутоиммунной ТТП
2) СЗП	30–40 мл/кг в 1-й день, далее — по 10–20 мл/кг/день	Терапия выбора, если плазмаферез недоступен; эффективна для профилактики и лечения рецидивов ТТП/ГУС При семейной форме применяется для профилактики рецидивов каждые 2–4 нед. Механизм действия — замещение недостающего фермента ADAMTS-13
3) криопреципитированная плазма (очищенная от мультимеров vWF, фибриногена, фибронектина)	30–40 мл/кг в 1-й день, далее — по 10–20 мл/кг/день	Терапия второй линии при неэффективности СЗП и плазмафереза
Спленэктомия	—	Частые рецидивы ТТП/ГУС, ТМА, рефрактерная к терапии. Механизм действия неизвестен, возможно, удаление клеток памяти
Глюкокортикоиды	1–2 мг/кг/день	Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения СЗП/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Ритуксимаб	4 дозы по 100–375 мг/м <sup>3</sup> /нед.	Моноклональное антитело к CD20 В-лимфоцитов, механизм действия — иммуносупрессия Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения СЗП/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Внутривенный $\gamma$ -глобулин	400 мг/кг/день	Эффективность не доказана При неэффективности применения СЗП/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Иммуномодуляторы (винкристин, циклофосфамид, циклоспорин)	—	Механизм действия — иммуносупрессия Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения СЗП/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Антитромбоцитарные препараты	Аспирин (100–300 мг/сут) Клопидогрел (75–150 мг/сут)	Эффективность не доказана, увеличивают риск кровотечений ТМА с выраженными ишемическими органическими поражениями
Исследуемые препараты		
Рекомбинантный ADAMTS-13	—	При врожденной форме ТМА — замещение дефицитного фактора При аутоиммунной форме — преодоление эффекта ингибитора ADAMTS-13
Каплализубам, ARC 1779, ARC 15105	—	Блокирование доменов vWF A1, конкурирование за связывания с тромбоцитарным GPIIb/IX
Экулизумаб	—	Блокирование терминальной фазы комплемента при комплемент-зависимой ТМА

Примечание: ГУС — гемолитико-уремический синдром; СЗП — свежемороженая плазма; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ТМА — тромботическая микроангиопатия; GP — гликопротеин; vWF — фактор фон Виллебранда.

глобулин препятствует взаимодействию компонента комплемента С3 с тканями-мишенями, предотвращает развитие комплемент-индуцированных тромбозов на животных моделях, блокирует процессы апоптоза, связанные с Fas- и TNFR1-рецепторами [Yarranton H. et al., 2003].

Применение СЗП вызывает увеличение титра аутоантител при приобретенной форме ТТП, что свидетельствует о том, что использования только СЗП может быть недостаточно для достижения ремиссии. По данным М. Furlan и соавт. (2000), в результате спленэктомии, выполненной через год после установления ремиссии ТТП, наблюдались исчезновение антител к vWF-протеазе, восстановление активности этого фермента и нормализация количества тромбоцитов.

Данные исследований *in vitro* подтверждают эффективность спленэктомии при ТТП, первоначально установленной эмпирически. Так, по данным M.J. Mant и соавт. (1999), в результате спленэктомии происходит удаление В-клеток, продуцирующих аутоантитела к vWF.

По последним данным R. Yomtovian и соавт. (2004), у пациентов с рецидивирующей формой ТТП эффективно применение ритуксимаба, химерного моноклонального антитела к CD20, связывающегося с В-лимфоцитами в периферических тканях и в системном кровотоке и предупреждающего образование антител к ADAMTS-13 [Tsai H.M., 2004]. В связи с постоянной потребностью в лечении СЗП у пациентов с приобретенной рецидивирующей формой ТТП, в настоящее время все больше внимания уделяется разработке иммунной терапии этого заболевания.

Применение винкристина показано у пациентов, резистентных к лечению плазмой. При применении винкристина наблюдается нормализация количества тромбоцитов, хотя концентрация ингибитора vWF-протеазы может сохраняться на прежнем уровне. Это свидетельствует о большей роли непосредственного влияния винкристина на функции тромбоцитов по сравнению с его иммуносупрессивными свойствами.

В комбинации с терапией плазмой применяются также гепарин, простаглицлин, аспирин, фибринолитики, однако эффективность такой терапии не доказана.

Несмотря на выраженную тромбоцитопению, переливание тромбоцитов противопоказано, так как это может спровоцировать прогрессирование тромбоцитарной микроангиопатии. Инфузия тромбоцитарной массы осуществима только у пациентов с жизне-

угрожающими кровотечениями (в частности, кровотечения из ЖКТ и внутрисерепные кровоизлияния) и перед оперативным вмешательством. В зависимости от уровня гемоглобина и выраженности гемолиза может потребоваться переливание эритроцитарной массы (обычно при уровнях гемоглобина менее 70 г/л).

Перспективным является разработка препаратов, предотвращающих взаимодействие тромбоцитов с vWF, например блокирующих тромбоцитарные рецепторы GPIIb, ответственные за связывание с vWF. Рекомбинантный фрагмент vWF с заменой Arg545Cys (AR546C) обладает высокой аффинностью к рецепторам GPIIb, но не вызывает агрегацию тромбоцитов. Последние исследования *in vivo* свидетельствуют об ингибировании тромбин-индуцированной адгезии тромбоцитов и их взаимодействия с эндотелием при применении AR546C. Будущее в терапии ТТП несомненно принадлежит рекомбинантному ферменту ADAMTS-13, который можно будет использовать в качестве заместительной терапии. Кроме того, усилия исследователей направлены на создание препарата, содержащего рекомбинантный ADAMTS-13 с измененной структурой, обладающей меньшей способностью к связыванию с антителами к ADAMTS-13. Более того, исследования на животных моделях свидетельствуют о том, что рекомбинантный ADAMTS-13 возможно использовать не только при абсолютном количественном или качественном дефиците этого фермента, обусловленного мутациями в структуре гена, но и при приобретенной ТТП, так как в достаточно высоких дозах рекомбинантный ADAMTS-13 позволяет преодолеть нейтрализующий ингибитор и восстановить активность ADAMTS-13 [Vanhoorelbeke K., 2013].

Что касается вторичной ТТП/ГУС, прогноз обычно благоприятен при лекарственно-индуцированной форме заболевания. Пациенты обычно выздоравливают после отмены препарата и короткого курса терапии плазмой.

Рецидив ТТП/ГУС после трансплантации почек возникает чаще у пациентов с семейной формой заболевания и ассоциируется с плохим прогнозом. В то же время микроангиопатия, связанная с применением циклоспорина А и такролимуса, сравнительно доброкачественна и исчезает при отмене этих препаратов и после проведения терапии плазмой.

*Методы интенсивной терапии ТТП/ГУС у беременных*

1. При легкой форме ТТП/ГУС: трансфузия СЗП в дозе 30 мл/кг в первые сутки, в последующем — 15 мл/кг.

2. При ТТП/ГУС средней и тяжелой степени тяжести: плазмаферез с заменным переливанием плазмы в дозе 40 мл/кг в первые сутки, в последующем — 30 мл/кг в течение 7–9 дней.
3. При почечной недостаточности (креатинин, клиренс креатинина, калий, диурез) показан гемодиализ.
4. Антигипертензивная терапия при диастолическом давлении выше 110 мм рт. ст.
5. Переливание эритроцитной массы до нормализации концентрации гемоглобина (не менее 80 г/л).
6. Нормализация параметров гемостаза: дипиридамол, аспирин, гепарин, предпочтительно низкомолекулярный.
7. При неэффективности проводимой терапии и ухудшении состояния — инфузия винкристина, спленэктомия (после родоразрешения).

Возможно, более глубокое изучение патогенеза тромботической микроангиопатии позволит разработать более чувствительные и специфичные способы диагностики этого патологического процесса, а также эффективные методы его терапии.

## Литература

*Alberio L.* My patient is thrombocytopenic! Is (s) he? Why? And what shall I do? A practical approach to thrombocytopenia // *Hamostaseologie*. — 2013. — V. 33 (2). — P. 83–94.

*Arab S., Lingwood C.A.* Intracellular targeting of the endoplasmic reticulum/nuclear envelope by retrograde transport may determine cell hypersensitivity to verotoxin via globotriosyl ceramide fatty acid isoform traffic // *J. Cell. Physiol.* — 1998. — V. 117. — P. 646–660.

*Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M. et al.* Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients // *New Engl. J. Med.* — 1991. — V. 325 (6). — P. 398–403.

*Bell W.R., Kickler T.S.* Thrombocytopenia in pregnancy // *Rheum. Dis. Clin. North Amer.* — 1997. — V. 23 (1). — P. 183–194.

*Bennet C.L., Weinberg P.D. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel // *New Engl. J. Med.* — 2000. — V. 342. — P. 1173–1177.

*Berns J.S., Kaplan B.S., Mackow R.C. et al.* Inherited hemolytic uremic syndrome in adults // *Amer. J. Kidney Dis.* — 1992. — V. 19 (4). — P. 331–334.

*Dong J.F., Whitelock J., Bernardo A. et al.* Variations among normal individuals in the cleavage of endothelial-

derived ultra-large von Willebrand factor under flow // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — V. 2 (8). — P. 1460–1466.

*Donnelly J.J., Rappuoli R.* Blocking bacterial enterotoxins // *Nat. Med.* — 2000. — V. 6 (3). — P. 257–258.

*Downes K.A., Yomtovian R., Tsai H.M. et al.* Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident // *J. Clin. Apher.* — 2004. — V. 19 (2). — P. 86–89.

*Dundas S., Murphy J., Soutar R.L. et al.* Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157: H7 outbreak // *Lancet*. — 1999. — V. 354 (9187). — P. 1327–1330.

*Furlan M., Lammler B.* Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease // *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2001. — V. 14 (2). — P. 437–454.

*Furlan M., Lammler B.* Assays of von Willebrand factor-cleaving protease: a test for diagnosis of familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2002. — V. 28 (2). — P. 167–172.

*Furlan M., Lammler B.* Deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *Baillieres. Clin. Haematol.* — 1998. — V. 11 (2). — P. 509–514.

*Furlan M., Lammler B.* Splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Amer. J. Hematol.* — 2000. — V. 64 (1). — P. 79.

*Furlan M.* Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2003. — V. 1 (2). — P. 243–255.

*George J.N.* Thrombotic thrombocytopenic purpura: a syndrome that keeps evolving // *J. Clin. Apheresis.* — 2004. — V. 19 (2). — P. 63–65.

*George J.N., Vesely S.K., Terrell D.R. et al.* The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-haemolytic Uraemic Syndrome Registry. A model for clinical research, education and patient care // *Hamostaseologie*. — 2013. — V. 33 (2). — P. 105–112.

*George J.N.* The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome // *Curr. Opin. Hematol.* — 2003. — V. 10 (5). — P. 339–344.

*Hamasaki K., Mimura T., Kanda H. et al.* Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review // *Clin. Rheumatol.* — 2003. — V. 22 (4–5). — P. 355–358.

*Harel Y., Silva M., Giroir B. et al.* A reporter transgene indicates renal-specific induction of tumor necrosis factor

(TNF) by shigalike toxin. Possible involvement of TNF in hemolytic uremic syndrome // *J. Clin. Invest.* — 1993. — V. 92. — P. 2110–2116.

*Karpman D., Tati R.* Complement activation in thrombotic microangiopathy // *Hamostaseologie.* — 2013. — V. 33 (2). — P. 96–104.

*Kelton J.G.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: will recent insight into pathogenesis translate into better treatment? // *Transfusion.* — 2002. — V. 42 (4). — P. 388–392.

*Kentouche K., Voigt A., Schleussner E. et al.* Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome // *Hamostaseologie.* — 2013. — V. 33 (2). — P. 144–148.

*Klein P.J., Bulla M., Newman R.A. et al.* Thomsen-Friederich antigen in hemolytic uremic syndrome // *Lancet.* — 1997. — V. 2. — P. 1024–1025.

*Knöbl P.N.* Treatment of thrombotic microangiopathy with a focus on new treatment options // *Hamostaseologie.* — 2013. — V. 33 (2). — P. 149–159.

*Kokame K., Matsumoto M., Fujimura Y. et al.* VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13 // *Blood.* — 2004. — V. 103 (2). — P. 607–612.

*Kokame K., Miyata T.* Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura // *Semin. Hematol.* — 2004. — V. 41 (1). — P. 34–40.

*Kremer H.J.A., Studt J.D., Lammler B.* The von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) and the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* — 2003. — V. 33 (5–6). — P. 417–421.

*Lammler B., Kremer J., Studt J.D. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura // *Hematol. J.* — 2004. — V. 5 (3). — P. 6–11.

*Lammler R., Hovinga J.A.K., Alberio L.* Thrombotic thrombocytopenic purpura // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3. — P. 1663–1675.

*Lian E.C.* Thrombotic thrombocytopenic purpura — a syndrome caused by multiple pathogenetic mechanisms // *Invest. Clin.* — 2001. — V. 42 (1). — P. 75–86.

*Litalien C., Proulx F., Mariscalco M.M. et al.* Circulating inflammatory cytokine levels in hemolytic uremic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 1999. — V. 13 (9). — P. 840–845.

*Loirat C.* Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects // *Arch. Pediatr.* — 2001. — V. 8 (4). — P. 776–784.

*Mant M.J., Turner A.R., Bruce D. et al.* Splenectomy during partial remission in thrombotic thrombocytopenic purpura with prolonged plasma exchange dependency // *Amer. J. Hematol.* — 1999. — V. 62 (1). — P. 56–57.

*McCrae K.R., Cines D.B.* Thrombotic microangiopathy during pregnancy // *Semin. Hematol.* — 1997. — V. 34 (2). — P. 148–158.

*McMinn J.R., George J.N.* Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy // *J. Clin. Apheresis.* — 2001. — V. 16 (4). — P. 202–209.

*Mitra D., Jaffe E.A., Weksler B. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells // *Blood.* — 1997. — V. 89 (4). — P. 1224–1234.

*Miyata T., Kokame K., Matsumoto M. et al.* ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japan // *Hamostaseologie.* — 2013. — V. 33 (2). — P. 131–137.

*Moake J.L., Rudy C.K., Troll J.H. et al.* Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura // *New Engl. J. Med.* — 1982. — V. 307 (23). — P. 1432–1435.

*Moake J.L.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2002. — V. 126 (11). — P. 1430–1433.

*Mokrzycki M.H., Rickles F.R., Kaplan A.A. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: successful treatment with plasma exchange // *Blood Purif.* — 1995. — V. 13. — P. 271–282.

*Murphy W.G., Moore J.C., Kelton J.G.* Calcium-dependent cysteine protease activity in the sera of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura // *Blood.* — 1987. — V. 70 (5). — P. 1683–1687.

*Noris M., Ruggerenti P., Perna A. et al.* Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: role of factor H abnormalities. Italian Registry of Familial and Recurrent Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 1999. — V. 10 (2). — P. 281–293.

*Novitzky N., Jacobs P., Rosenstrauch W.* The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: plasma infusion or exchange? // *Brit. J. Haematol.* — 1994. — V. 87 (2). — P. 317–320.

*Raife T., Montgomery R.* New aspects in the pathogenesis and treatment of Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome // *Rev. Clin. Exp. Hematol.* — 2001. — V. 5 (3). — P. 536–561.

*Raife T.J.* Pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura // *Curr. Hematol. Rep.* — 2003. — V. 2 (2). — P. 133–138.

*Remuzzi G., Galbusera M., Salvadori M. et al.* Bilateral nephrectomy stopped disease progression in plasma-resis-



tant hemolytic uremic syndrome with neurological signs and coma // *Kidney Int.* — 1996. — V. 49 (1). — P. 282–286.

*Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A. et al.* Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group // *New Engl. J. Med.* — 1991. — V. 325 (6). — P. 393–397.

*Ruggenti P., Noris M., Remuzzi G.* Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura // *Kidney Int.* — 2001. — V. 60 (3). — P. 831–846.

*Schaller M., Studt J.D., Voorberg J. et al.* Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Development of an autoimmune response // *Hamostaseologie.* — 2013. — V. 33 (2). — P. 121–130.

*Schiphorst R.H., van de Kar N.C., van den Heuvel L.R.* From gene to disease; congenital thrombotic thrombocytopenic purpura due to mutations in the ADAMTS13 gene // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 2003. — V. 147 (49). — P. 2422–2424.

*Schmidt R.Y., Venkat K.K., Dumler F.* Hemolytic uremic syndrome in renal transplantant recipient on FK506 immunosuppression // *Transplant. Proc.* — 1991. — V. 23. — P. 3156–3157.

*Shamseddine A., Cheha A.L., Usta I. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: report of four cases and literature review // *J. Clin. Apheresis.* — 2004. — V. 19 (1). — P. 5–10.

*Studt J.D., Hovinga J.A., Radonic R. et al.* Familial acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: ADAMTS-13 inhibitory autoantibodies in identical twins // *Blood.* — 2004. — V. 103 (11). — P. 4195–4197.

*Te Loo D.M.W.M., Monnens L.A.H., van der Velde T.J.A.M. et al.* Bildung and transfer of verocytotoxin by polinuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome // *Blood.* — 2000. — V. 95. — P. 3396–3402.

*Thompson C.E., Damon L.E., Ries C.A. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura in 1980s: Clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic // *Blood.* — 1992. — V. 80. — P. 1890–1895.

*Torok T.J., Holman R.C., Chorba T.L.* Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States—analysis of national mortality data, 1968–1991 // *Amer. J. Hematol.* — 1995. — V. 50. — P. 84–90.

*Tsai H.M.* Molecular mechanisms in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2004. — V. 30 (5). — P. 549–557.

*Tsai H.M., Shulman K.* Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura // *Europ. J. Haematol.* — 2003. — V. 70 (3). — P. 183–185.

*Vanhorelbeke K., De Meyer S.F.* Animal models for thrombotic thrombocytopenic purpura // *J. Thromb. Haemost.* — 2013. — V. 11 (1). — P. 2–10.

*Warwicker P., Goodship T.H., Donne R.L. et al.* Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome // *Kidney Int.* — 1998. — V. 53 (4). — P. 836–844.

*Yamamoto T., Nagayama K., Satomura K. et al.* Increased serum IL-10 and endothelin levels in hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* 0157 // *Nephron.* — 2000. — V. 84. — P. 326–332.

*Yarranton H., Machin S.J.* An update on the pathogenesis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *Curr. Opin. Neurol.* — 2003. — V. 16 (3). — P. 367–373.

*Yomtovian R., Niklinski W., Silver B. et al.* Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature // *Brit. J. Haematol.* — 2004. — V. 124 (6). — P. 787–795.

*Zheng X.L.* Structure-function and regulation of ADAMTS-13 protease // *J. Thromb. Haemost.* — 2013. — V. 11 (1). — P. 11–23.

*Zipfel P.F.* Hemolytic uremic syndrome: how do factor H mutants mediate endothelial damage? // *Trends. Immunol.* — 2001. — V. 22 (7). — P. 345–348.

*Zoja C., Morigi M., Remuzzi G.* The role of the endothelium in hemolytic uremic syndrome // *J. Nephrol.* — 2001. — V. 14 (4). — P. 58–62.

**Внеклеточные везикулы.** Внеклеточные мембранные везикулы (EVs) секретируются различными типами клеток, в том числе клетками крови, эндотелиальными клетками, трофобластами, кардиальными и опухолевыми клетками [1, 2]. EVs присутствуют в кровотоке и других биологических жидкостях при нормальных физиологических условиях, и увеличение их уровней может иметь место при многочисленных патологических состояниях. EVs содержат белки, факторы роста и апоптоза, фрагменты ДНК, микроРНК, а также матричные РНК (мРНК); более того, они могут функционировать в качестве регуляторов в межклеточной коммуникации и медиаторов паракринных сигналов при множестве различных биологических процессов [1, 2]. В зависимости от их размера, механизма «выпуска» и белковых композиций, EVs могут быть разделены на три субпопуляции: 1) экзосомы, 2) микрочастицы (MPs) и 3) апоптотические тельца [3, 4].

*Экзосомы* имеют размер 30–100 нм в диаметре и имеют происхождение из отделения эндосом [5].

*Микрочастицы (MPs)* больше (100 нм — 1 мкм), они высвобождаются из клеток поверхностных плазматических мембран за счет процесса, называемого везикуляцией [6]. MPs выделяются из клеточных мембран при активации или апоптозе и могут индуцировать клеточную сигнализацию, которая может привести к различным процессам, включая инвазию, миграцию, пролиферацию, ангиогенез или апоптоз [7, 8]. Таким образом, MPs принимают участие в развитии тромбозов, воспаления и сосудистой дисфунк-

ции [2]. MPs содержат характерные белки, которые обогащены липидными «плотами» и экспозируются на их поверхности [9]. Как и экзосомы, MPs содержат типичные белки-маркеры, похожие на секретирующиеся клетки. Кроме того, появляются свидетельства того, что MPs не просто следствие болезни, а скорее является фактором, способствующим его патологическому процессу. Таким образом, MPs служат в качестве маркеров и медиаторов сосудистых осложнений [10] и могут играть важную роль в материнском плацентарном перекресте [11].

*Апоптотические тельца* высвобождаются из пузырьков апоптотических клеток и имеют размер в диаметре 1–5 нм [12].

Обзор ориентирован на MPs и экзосомы, которые называются коллективно микровезикулы (MVs). После высвобождения MVs могут взаимодействовать с клетками-мишенями посредством рецептор-опосредованного механизма [13, 14] или могут непосредственно сливаться с плазматической мембраной клеток-мишеней и освободить их содержимое в клетку-реципиент [4]. В качестве альтернативы MVs могут быть «усвоены» с помощью эндоцитоза [15]. После этого MVs могут сливаться с эндосомами для выделения содержимого в цитозоль клеток-мишеней; могут быть перенесены в лизосомы и деградировать.

**Микровезикулы и тромбозы.** Тканевой фактор (TF), основной активатор каскада свертывания, экспрессируется на внесосудистых клетках, активированных клетках стенок сосудов (например, лейкоцитах и эндотелиальных клетках) и циркулирующих MVs

[16]. TF-несущие MVs «возникают» из «плот»-богатых районов плазматической мембраны, обогащенной TF, P-селектина-лиганда гликопротеина-1 и фосфатидилсерина [17] и играют центральную роль в инициации каскада свертывания. Эти MVs, как было показано, накапливаются при формировании сгустка в местах повреждения клеток и способствуют тромбообразованию [18, 19]. Кроме того, TF-несущие MVs участвуют в формировании тромбоцитарных тромбов путем связывания с P-селектином на поверхности тромбоцитов [9]. Несмотря на наличие TF-несущих MVs у здоровых людей, TF-активность остается невыясненной, так же как и его активизация при рекрутизации в местах повреждения сосудов. Тем не менее при патологических состояниях MVs, несущие активный TF, создают предрасположенность к тромботическим событиям [20]. Прокоагулянтные свойства MVs тоже могут быть связаны с гемостатическим балансом между про- и антикоагулянтными механизмами. Было установлено, что MV-гемостатическое соотношение между TF и его ингибитором — TFPI (TF pathway inhibitor) — было меньше 1 у здоровых людей группы контроля, но значительно увеличено у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями (CAD), диабетическими CAD (DCAD) и пациентов с диабетической стопой [21], а также у пациентов с солидными опухолями [22] и гематологическими злокачественными патологиями [23]. Кроме того, часть MVs экспрессируют высокие уровни отрицательно заряженных фосфолипидов, таких как фосфатидилсерин, который обеспечивает каталитическое место для коагуляционных комплексов (TF/VIIa, протромбиназы и теназы), тем самым косвенно повышая активность коагуляции [24].

Высокие уровни циркулирующих MVs (особенно аннексин V-производных MVs, эндотелиальных и тромбоцитарных MVs) ассоциированы с повышенным риском ВТЭ у пациентов с мутациями фактора V Leiden и протромбина G20210A [25], а также у носителей дефицита натуральных антикоагулянтов (антитромбина, дефектов протеина C и протеина S) [26]. Предполагается возможный вклад MVs в наступление состояния гиперкоагуляции при генетической тромбофилии. Кроме того, у пациентов с антифосфолипидным синдромом и пациентов с АФА имеет место увеличение тромбоцитарных и эндотелиальных MVs [27].

**Клеточные источники микровезикул и тромбогенность при физиологической беременности и при гестационных сосудистых осложнениях.** Исследо-

вания, в которых велось изучение числа циркулирующих MVs и их клеток-источников в нормальных и осложненных беременностях, противоречивы и демонстрируют высокую вариацию в результатах, в основном из-за отсутствия стандартизации и чувствительных инструментов для MV-анализа [28]. Общий уровень, а также уровни тромбоцит-, эндотелиально-, лейкоцит- и TF-производных MVs при нормальной здоровой беременности оказались выше в I триместре по сравнению с их уровнями вне беременности. Их уровни постепенно увеличиваются во время беременности, достигая самых высоких значений в III триместре [29]. По сравнению с нормальной беременностью, у женщин с гестационными сосудистыми осложнениями (GVC), такими как гипертензия и преэклампсия, уровни эндотелиальных MVs, как было показано, повышены, что может свидетельствовать о повреждении сосудов [30–34], а также наблюдается повышение уровней моноцит- и лейкоцит-производных MVs, что может говорить о воспалительной реакции [31, 35–37]. Кроме того, у небеременных женщин с невынашиванием в анамнезе отмечается значительное увеличение в аннексин V, TF и эндотелиально-производных MVs по сравнению с рожавшими женщинами из группы контроля [38–40]. У MVs, полученных от здоровых беременных женщин, наблюдается более высокая прокоагулянтная активность по сравнению с небеременными женщинами [29, 41] и увеличение коэффициента MV TF/TFPI. Прокоагулянтная активность MV, а также отношение TF/TFPI, как было показано, имеет тенденцию к еще большему увеличению в MVs у женщин с GVC [30, 41, 42]. Наличие повышенных уровней эндотелиальных, TF и фосфатидилсерин-экспрессирующих MVs в интервале не менее 3 месяцев после потери беременности предполагает продолжение хронического повреждения эндотелия/активации [38].

Циркулирующие MVs беременных женщин включают в себя MVs плацентарного синцитиального происхождения, которые могут быть обнаружены в крови матери со II триместра, и их число увеличивается в течение III триместра [43]. Экзосомы трофобластов несут молекулы, участвующие в плацентарной физиологии, играют ключевую роль в межклеточных коммуникациях в плацентарной среде и в системе мать–плод [44]. Мы обнаружили, что уровни плацентарных трофобластных MVs были схожи во всех группах беременных [31]. Тем не менее другие публикации сообщают об избытке синцитиотрофобластных MVs при преэклампсии с ранним началом

по сравнению с женщинами с нормотензивной ЗВРП [43, 45]. Более высокие уровни циркулирующих в материнской крови синцитиотрофобластных MVs могут привести к эндотелиальной дисфункции, стимуляции моноцитов и чрезмерной материнской воспалительной реакции [46, 47]. Синцитиотрофобластные MVs, несущие TF и другие факторы свертывания, могут отражать «деликатный» гемостатический баланс между материнскими и плацентарными клетками [42, 48]. В то время как относительный вклад синцитиотрофобластных MVs, несущих TF, был существенным у здоровых беременных женщин, при преэклампсии уровни синцитиотрофобластных MVs самые высокие, что может играть важную роль в патогенезе этого синдрома [49].

Значительное увеличение материнского источника TF-производящих MVs у беременных женщин с GVC потенциально отражает системный характер таких патологий [42]. Синцитиотрофобластные MVs, как было выяснено, выступают как триггер образования тромбина в нормальной плазме TF-зависимым образом, что было более показательным в синцитиотрофобластных MVs, взятых из плаценты при преэклампсии; это указывает на то, что TF-активность экспрессируется этими MVs [41]. Содержание MV и их воздействие на функции эндотелиальных и трофобластных клеток варьируют в зависимости от физиологического/патологического состояния беременной женщины. Существует доказательство того, что MVs женщин с GVC отражают патофизиологическое состояние пациентов.

**Микровезикулы, беременность и воспаление.** При преэклампсии нарушается производство иммунобиологических регуляторных цитокинов и ангиогенных факторов, что приводит к неполноценной трофобластной инвазии (т.е. еще на первом этапе заболевания), а также способствует развитию системного воспалительного ответа у матери на втором этапе, который включает выделение некротических и/или апоптотических синцитиотрофобластных тел в материнский кровоток, что индуцирует повреждение эндотелия сосудов матери [50, 51]. Мы обнаружили, что у MVs, полученных от женщин с GVC, имеются более высокие уровни воспалительных и ангиогенных белков по сравнению с таковыми у здоровых беременных женщин [52]. Плацентарные синцитиотрофобластные MVs могут модулировать активацию базальных периферических иммунных клеток и чувствительность к липополисахаридам (LPS) при нормальной беременности; при преэ-

клампсии этот эффект усиливается. Плацентарные синцитиотрофобластные MVs, генерируемые *in vitro* из нормальной плаценты, стимулируют моноциты периферической крови, что может свидетельствовать о вкладе синцитиотрофобластных MVs в развитие системного воспаления в организме матери. Синцитиотрофобластные MVs, полученные из плаценты женщин с преэклампсией, как было обнаружено, способствуют повышенной регуляции поверхностной экспрессии межклеточной молекулы адгезии 1 (ICAM-1, CD54) в моноцитах периферической крови и стимулируют секрецию провоспалительных интерлейкинов IL-6 и IL-8 из этих клеток [46]. Установлен воспалительный потенциал мононуклеарных клеток периферической крови (PBMCs) во время беременности, начиная с I триместра, и связан он с ранним ингибированием продукции IFN- $\gamma$ . Воспалительная реакция усиливается при преэклампсии при снижении IFN- $\gamma$  [53]. Циркулирующие синцитиотрофобластные мембранные MVs (STBMs) связываются с моноцитами и стимулируют выработку воспалительных цитокинов [53]. MVs от женщин с преэклампсией индуцируют сосудистую гиперактивность в сосудах беременных мышей за счет избыточной продукции оксида азота (NO) [54]. MVs, полученные из гипоксических трофобластов, индуцируют более интенсивный и быстрый воспалительный ответ PBMCs, чем MVs от нормальных трофобластов. Эта разница может объяснять «преувеличенный» системный воспалительный ответ как результат плацентарной гипоксии в преэклампсии [55]. Апоптоз имеет решающее значение в опосредовании иммунной «привилегии» плода во время беременности. Экзосомы, секретлируемые плацентой человека, несут функциональный Fas-лиганд, молекулы-переносчики и опосредуют апоптоз в активированных иммунных клетках, что свидетельствует об экзосомаопосредованной иммунной привилегии плода.

MVs здоровых беременных женщин, как было показано, редуцируют апоптоз, увеличивают миграцию и индуцируют образование трубки эндотелиальных клеток. Эти процессы супрессированы MVs у женщин с GVC. В ранней стадии трофобласта MVs здоровых беременных женщин снижают апоптоз по сравнению с интактными клетками и индуцируют высокую миграцию. Этот эффект был опосредован через внеклеточный путь, регулируемый киназой. И наоборот, MVs женщин с GVC увеличивают срок апоптоза трофобласта по сравнению с MVs здоровых беременных женщин и ингибируют ран-

ную стадию миграции трофобласта. Остатки трофобласта нормальных плацент содержат маркеры апоптоза и их фагоцитоз макрофагами или эндотелиальными клетками, продуцируя толерантный фенотип в фагоците. При культивировании нормальных плацентарных эксплантов с антифосфолипидными антителами (АФА — материнский фактор риска преэклампсии) или IL-6 (который увеличивается в сыворотке крови женщин с преэклампсией) процесс смерти в синцитиотрофобластах приводит к получению большего количества некротических остатков, что, в свою очередь, приводит к активации эндотелиальных клеток.

**Микровезикулы и микроРНК.** Некодирующие микроРНК (miРНК) имеют размер 22 нуклеотидов в длину и обычно функционируют в качестве отрицательных внутриклеточных регуляторов экспрессии мРНК на посттранскрипционном уровне за счет связывания к 3'UTR мРНК мишеней посредством спаривания оснований, что приводит к расщеплению мРНК или ингибированию трансляции [56]. МикроРНК играют критичную роль во многих ключевых биологических процессах: рост клеток, дифференцировка тканей, клеточная пролиферация, эмбриональное развитие и апоптоз. Каждая микроРНК может контролировать сотни генов-мишеней [57–60]. Так же как и мутация микроРНК, дисфункция биогенеза микроРНК и нарушение регуляции микроРНК и ее целей могут привести к различным заболеваниям [57, 58, 61, 62]. Обнаружение внеклеточных микроРНК в сыворотке или грудном молоке предполагает, что микроРНК имеют биологическую функцию и могут служить медиаторами клеточной сигнализации в клетках-мишенях и биомаркерами заболевания [61, 63]. В циркуляции микроРНК защищены от деградации РНКазы за счет включения в MVs, которые служат в качестве носителей для регуляторных РНК [1, 64]. Несколько исследований показали, что циркулирующие MVs служат как транспортные средства для большого числа специфических микроРНК и ассоциированы с сосудистыми заболеваниями [63–66]. Профили микроРНК MVs могут значительно отличаться от своих материнских клеток, что указывает на активный механизм селективного «упаковывания» из клеток в MVs [1, 65, 67]. Это предполагает уникальный механизм передачи ген-регуляторной функции от рилизинговых клеток к клеткам-мишеням с помощью MVs, циркулирующих в крови [59, 66]. Ворсинки трофобласта человека экспрессируют и секретируют в материнский кровоток плацента-специфический

микроРНК через экзосомы [30, 67]. Тем не менее исследования MVs микроРНК во время беременности показали, что микроРНК уникальны для беременности. В одном из этих исследований были описаны специфические профили микроРНК в плаценте и плазме матери. Было обнаружено, что многочисленные микроРНК, которые исключительно экспрессируются во время беременности, группируются в участках хромосом. Три основных кластера: хромосома 19 микроРНК кластер C19MC, микроРНК-371-3 кластер, который также локализован на хромосоме 19, и кластер C14MC. Участники микроРНК этих кластеров обнаружены в плаценте и сыворотке [58, 59]. Было установлено, что с ростом плаценты и сроком беременности коррелирует специфический микроРНК, и часть этой микроРНК также экспрессируется в различных опухолях [59].

Таким образом, MVs играют ключевую роль в процессе беременности (что может привести к гестационным сосудистым осложнениям) и могут служить биомаркерами для ранней диагностики таких патологий.

## Литература

1. Valadi H., Ekstrom K., Bossios A. et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells // *Nat. Cell. Biol.* — 2007. — V. 9 (6). — P. 654–659.
2. Piccin A., Murphy W.G., Smith O.P. Circulating micro-particles: pathophysiology and clinical implications // *Blood Rev.* — 2007. — V. 21 (3). — P. 157–171.
3. Simpson R.J., Jensen S.S., Lim J.W. Proteomic profiling of exosomes: current perspectives // *Proteomics.* — 2008. — V. 8 (19). — P.4083–4099.
4. Cocucci E., Racchetti G., Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more // *Trends Cell. Biol.* — 2009. — V. 19 (2). — P. 43–51.
5. Denzer K., Kleijmeer M.J., Heijnen H.F. et al. Exosome: from internal vesicle of the multivesicular body to intercellular signaling device // *J. Cell. Sci.* — 2000. — V. 113. Pt. 19. — P. 3365–3374.
6. Schara K., Jansa V., Sustar V. et al. Mechanisms for the formation of membranous nanostructures in cell-to-cell communication // *Cell. Mol. Biol. Lett.* — 2009. — V. 14 (4). — P. 636–656.
7. Essayagh S., Xuereb J.M., Terrisse A.D. et al. Micro-particles from apoptotic monocytes induce transient platelet recruitment and tissue factor expression by cultured human vascular endothelial cells via a re-

- dox-sensitive mechanism // *Thromb. Haemost.* — 2007. — V. 98 (4). — P. 831–837.
8. *Simak J., Gelderman M.P.* Cell membrane microparticles in blood and blood products: potentially pathogenic agents and diagnostic markers // *Transfus. Med. Rev.* — 2006. — V. 20 (1). — P. 1–26.
  9. *Del Conde I., Shrimpton C.N., Thiagarajan P. et al.* Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation // *Blood.* — 2005. — 106 (5). — P. 1604–1611.
  10. *Burger D., Schock S., Thompson C.S. et al.* Microparticles: biomarkers and beyond // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2013. — V. 124 (7). — P. 423–441.
  11. *Aharon A., Brenner B.* Microparticles and pregnancy complications // *Thromb. Res.* — 2011. — V. 127 (Suppl. 3). — S. 67–71.
  12. *Hristov M., Erl W., Linder S. et al.* Apoptotic bodies from endothelial cells enhance the number and initiate the differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro // *Blood.* — 2004. — V. 104 (9). — P. 2761–2766.
  13. *Janowska-Wieczorek A., Wysoczynski M., Kijowski J. et al.* Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer // *Int. J. Cancer.* — 2005. — V. 113 (5). — P. 752–760.
  14. *Segura E., Guerin C., Hogg N. et al.* CD8<sup>+</sup> dendritic cells use LFA-1 to capture MHC-peptide complexes from exosomes in vivo // *J. Immunol.* — 2007 — V. 79 (3). — P. 1489–1496.
  15. *Morelli A.E., Larregina A.T., Shufesky W.J. et al.* Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells // *Blood.* — 2004. — V. 104 (10). — P. 3257–3266.
  16. *Chou J., Mackman N., Merrill-Skoloff G. et al.* Hematopoietic cell-derived microparticle tissue factor contributes to fibrin formation during thrombus propagation // *Blood.* — 2004. — V. 104 (10). — P. 3190–3197.
  17. *Lopez J.A., del Conde I., Shrimpton C.N.* Receptors, rafts, and microvesicles in thrombosis and inflammation // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3 (8). — P. 1737–1744.
  18. *Furie B., Furie B.C.* Role of platelet P-selectin and microparticle PSGL-1 in thrombus formation // *Trends Mol. Med.* — 2004. — V. 10 (4). — P. 171–178.
  19. *Diamant M., Tushuizen M.E., Sturk A. et al.* Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2004. — V. 34 (6). — P. 392–401.
  20. *Furie B., Furie B.C.* Mechanisms of thrombus formation // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — V. 359 (9). — P. 938–949.
  21. *Tsimerman G., Roguin A., Bachar A. et al.* Involvement of microparticles in diabetic vascular complications // *Thromb. Haemost.* — 2011. — V. 106 (2). — P. 310–321.
  22. *Aharon A., Brenner B.* Microparticles, thrombosis and cancer // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2009. — V. 22 (1). — P. 61–69.
  23. *Tzoran I., Rebibo-Sabbah A., Brenner B. et al.* Disease dynamics in patients with acute myeloid leukemia: New biomarkers // *Exp. Hematol.* — 2015. — V. 43 (11). — P. 936–943.
  24. *Martinez M.C., Tesse A., Zobairi F. et al.* Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — V. 288 (3). — H1004–1009.
  25. *Campello E., Spiezia L., Radu C.M. et al.* Circulating microparticles in carriers of prothrombin G20210A mutation // *Thromb. Haemost.* — 2014. — V. 112 (3). — P. 432–437.
  26. *Campello E., Spiezia L., Radu C.M. et al.* Circulating microparticles and the risk of thrombosis in inherited deficiencies of antithrombin, protein C and protein S // *Thromb. Haemost.* — 2015. — V. 115 (1). — P. 81–88.
  27. *Breen K.A., Sanchez K., Kirkman N. et al.* Endothelial and platelet microparticles in patients with antiphospholipid antibodies // *Thromb. Res.* — 2015. — V. 135 (2). — P. 368–374.
  28. *Dinkla S., Brock R., Joosten I. et al.* Gateway to understanding microparticles: standardized isolation and identification of plasma membrane-derived vesicles // *Nanomedicine (Lond.)*. — 2013. — V. 8 (10). — P. 1657–1668.
  29. *Radu C.M., Campello E., Spiezia L. et al.* Origin and levels of circulating microparticles in normal pregnancy: A longitudinal observation in healthy women // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2015. — V. 75 (6). — P. 487–495.
  30. *Luo S.S., Ishibashi O., Ishikawa G. et al.* Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes // *Biol. Reprod.* — 2009. — V. 81 (4). — P. 717–729.
  31. *Katzenell S., Shomer E., Zipori Y. et al.* Characterization of negatively charged phospholipids and cell origin of microparticles in women with gestational vascular complications // *Thromb. Res.* — 2012. — V. 130 (3). — P. 479–484.
  32. *Gonzalez-Quintero V.H., Jimenez J.J., Jy W. et al.* Elevated plasma endothelial microparticles in preeclampsia

- sia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 189 (2). — P. 589–593.
33. *Petrozella L., Mahendroo M., Timmons B. et al.* Endothelial microparticles and the antiangiogenic state in preeclampsia and the postpartum period // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2012. — V. 207 (2). — P. 20–26.
34. *Salem M., Kamal S., El Sherbiny W. et al.* Flow cytometric assessment of endothelial and platelet microparticles in preeclampsia and their relation to disease severity and Doppler parameters // *Hematology.* — 2015. — V. 20 (3). — P. 154–159.
35. *Meziani F., Tesse A., David E. et al.* Shed membrane particles from preeclamptic women generate vascular wall inflammation and blunt vascular contractility // *Am. J. Pathol.* — 2006. — V. 169 (4). — P. 1473–1483.
36. *Lok C.A., Jebbink J., Nieuwland R. et al.* Leukocyte activation and circulating leukocyte-derived microparticles in preeclampsia // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2009. — V. 61 (5). — P. 346–359.
37. *Ling L., Huang H., Zhu L. et al.* Evaluation of plasma endothelial microparticles in pre-eclampsia // *J. Int. Med. Res.* — 2014. — V. 42 (1). — P. 42–51.
38. *Patil R., Ghosh K., Satooskar P. et al.* Elevated procoagulant endothelial and tissue factor expressing microparticles in women with recurrent pregnancy loss // *PLoS One.* — 2013. — V. 8 (11). — e81407.
39. *Pasquier E., De Saint Martin L., Bohec C. et al.* Unexplained pregnancy loss: a marker of basal endothelial dysfunction? // *Fertil Steril.* — 2013. — V. 100 (4). — P. 1013–1017.
40. *Laude I., Rongieres-Bertrand C., Boyer-Neumann C. et al.* Circulating procoagulant microparticles in women with unexplained pregnancy loss: a new insight // *Thromb. Haemost.* — 2001. — V. 85 (1). — P. 18–21.
41. *Aharon A., Katzenell S., Tamari T. et al.* Microparticles bearing tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in gestational vascular complications // *J. Thromb. Haemost.* — 2009. — V. 7 (6). — P. 1047–1050.
42. *Aharon A., Lanir N., Drugan A. et al.* Placental TFPI is decreased in gestational vascular complications and can be restored by maternal enoxaparin treatment // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3 (10). — P. 2355–2357.
43. *Goswami D., Tannetta D.S., Magee L.A. et al.* Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction // *Placenta.* — 2006. — V. 27 (1). — P. 56–61.
44. *Record M.* Intercellular communication by exosomes in placenta: a possible role in cell fusion? // *Placenta.* — 2014. — V. 35 (5). — P. 297–302.
45. *Orozco A.F., Jorgez C.J., Ramos-Perez W.D. et al.* Placental release of distinct DNA-associated micro-particles into maternal circulation: reflective of gestation time and preeclampsia // *Placenta.* — 2009. — V. 30 (10). — P. 891–897.
46. *Vanwijck M.J., Svedas E., Boer K. et al.* Isolated microparticles, but not whole plasma, from women with preeclampsia impair endothelium-dependent relaxation in isolated myometrial arteries from healthy pregnant women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 187 (6). — P. 1686–1693.
47. *Messerli M., May K., Hansson S.R. et al.* Feto-maternal interactions in pregnancies: placental microparticles activate peripheral blood monocytes // *Placenta.* — 2010. — V. 31 (2). — P. 106–112.
48. *Aharon A., Brenner B., Katz T. et al.* Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in trophoblast cells: implications for placental hemostasis // *Thromb. Haemost.* — 2004. — V. 92 (4). — P. 776–786.
49. *Marques F.K., Campos F.M., Sousa L.P. et al.* Association of microparticles and preeclampsia // *Mol. Biol. Rep.* — 2013. — V. 40 (7). — P. 4553–4559.
50. *Laresgoiti-Servitje E.* A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia // *J. Leukoc. Biol.* — 2013. — V. 94 (2). — P. 247–257.
51. *Gardiner C., Tannetta D.S., Simms C.A. et al.* Syncytiotrophoblast microvesicles released from pre-eclampsia placentae exhibit increased tissue factor activity // *PLoS One.* — 2011. — V. 6 (10). — e26313.
52. *Raghupathy R.* Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia // *Med. Princ. Pract.* — 2013. — V. 22 (Suppl. 1). — P. 8–19.
53. *Shomer E., Katzenell S., Zipori Y. et al.* Microvesicles of women with gestational hypertension and preeclampsia affect human trophoblast fate and endothelial function // *Hypertension.* — 2013. — V. 62 (5). — P. 893–898.
54. *Germain S.J., Sacks G.P., Sooranna S.R. et al.* Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles // *J. Immunol.* — 2007. — V. 178 (9). — P. 5949–5956.
55. *Tesse A., Meziani F., David E. et al.* Microparticles from preeclamptic women induce vascular hyporeactivity in vessels from pregnant mice through an overproduction of NO // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2007. — V. 293 (1). — H520–525.
56. *Ambros V., Lee R.C.* Identification of microRNAs and other tiny noncoding RNAs by cDNA cloning // *Methods Mol. Biol.* — 2004. — V. 265. — P. 131–158.



57. *Esquela-Kerscher A., Slack F.J.* Oncomirs — microRNAs with a role in cancer // *Nat. Rev. Cancer.* — 2006. — V. 6 (4). — P. 259–269.
58. *Morales-Prieto D.M., Ospina-Prieto S., Chaiwangyen W. et al.* Pregnancy-associated miRNA-clusters // *J. Reprod. Immunol.* — 2013. — V. 97 (1). — P. 51–61.
59. *Hannafon B.N., Ding W.Q.* Intercellular communication by exosome-derived microRNAs in cancer // *Int. J. Mol. Sci.* — 2013. — V. 14 (7). — P. 14240–14269.
60. *Stenqvist A.C., Nagaeva O., Baranov V. et al.* Exosomes secreted by human placenta carry functional Fas ligand and TRAIL molecules and convey apoptosis in activated immune cells, suggesting exosome-mediated immune privilege of the fetus // *J. Immunol.* — 2013. — V. 191 (11). — P. 5515–5523.
61. *Thum T., Gross C., Fiedler J. et al.* MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts // *Nature.* — 2008. — V. 456 (7224). — P. 980–984.
62. *Thum T., Galuppo P., Wolf C. et al.* MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure // *Circulation.* — 2007. — V. 116 (3). — P. 258–267.
63. *Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M. et al.* Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2008. — V. 105 (30). — P. 10513–10518.
64. *Hunter M.P., Ismail N., Zhang X. et al.* Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles // *PLoS One.* — 2008. — V. 3 (11). — e3694.
65. *Dangwal S., Thum T.* microRNA therapeutics in cardiovascular disease models // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2014. — V. 54. — P. 185–203.
66. *Diehl P., Fricke A., Sander L. et al.* Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation // *Cardiovasc. Res.* — 2012. — V. 93 (4). — P. 633–644.
67. *Mittelbrunn M., Gutierrez-Vazquez C., Villarroya-Beltri C. et al.* Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T-cells to antigen-presenting cells // *Nat. Commun.* — 2011. — V. 2. — P. 282.

Тромботические осложнения относятся к наиболее серьезным, потенциально смертельным осложнениям вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Первый подобный случай был описан Mozes в 1965 г.

Частота использования искусственных репродуктивных технологий продолжает активно увеличиваться. Так, в 2004 г. в Европе эти методики были применены более чем у 250 тыс. женщин [Nelson S.M. et al., 2008]. У пациенток, включаемых в программы ЭКО, имеет место объективно более высокий риск венозных тромбозмоболических осложнений (ВТЭ). Это связано с их более старшим возрастом, высокой распространенностью метаболического синдрома и сопутствующей патологии. Нельзя также не учитывать четкую взаимосвязь между бесплодием и тромбофилическими состояниями, как генетически обусловленными, так и приобретенными, включая антифосфолипидный синдром. Несмотря на то что частота ВТЭ у этой группы пациенток, согласно мировым данным, невысока (0,08–0,11%) [Chan W.S. et al., 2006], учитывая тяжелые осложнения венозного тромбозмоболизма, в т.ч. и фатальные, а также повышенный риск ВТЭ у пациенток, включаемых в программы ЭКО, этот вопрос требует особого внимания.

Исходя из патогенеза синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и риска венозных и артериальных тромбозов, связанных с процедурой ЭКО, а также с целью повышения эффективности имплантации наилучшим представляется профилактика проявлений генетической и приобретенной тромбофилии еще на этапе планирования процедуры стимуляции яични-

ков. Подготовка к ЭКО должна включать на первом этапе выявление формы тромбофилических нарушений, что позволяет в последующем правильно спланировать подготовку к ЭКО и дифференцированно подойти к назначению терапии таким пациенткам.

### **28.1. Изменения гемостаза, связанные со стимуляцией овуляции. Оценка факторов риска**

Стимуляция овуляции приводит к возникновению состояния гиперэстрогении. При этом, как и в случае применения оральных контрацептивов и препаратов заместительной гормональной терапии, в результате воздействия экзогенных эстрогенов формируется состояние гиперкоагуляции.

Работ, посвященных изучению влияния сверхфизиологических уровней эстрогенов на систему гемостаза, очень мало. Кроме того, интерпретация их итогов осложняется использованием различных протоколов стимуляции овуляции, а также тем, что в эти исследования было включено очень небольшое количество пациенток. В целом результаты этих исследований свидетельствуют о том, что уровни эстрадиола коррелируют с концентрацией фибриногена, уровнями D-димера и резистентностью к активированному протеину С (APC) [Rogolino A. et al., 2003]. Кроме того, стимуляция овуляции также ассоциируется с увеличением уровней некоторых факторов свертывания крови: акцелератора-глобулина (FV), фибриногена (Ff), фактора фон Виллебранда. Одновременно

выявляется повышение маркеров активации система гемостаза — фрагментов F1+2 и D-димера, нарушение функций эндогенной антикоагулянтной системы, что проявляется снижением уровней антитромбина и протеина S. Резистентность к APC увеличивается при стимуляции овуляции и сохраняется на повышенном уровне при проведении поддержки лютеиновой фазы.

Важно отметить, что нарушение функции естественных антикоагулянтов и развитие резистентности к APC представляет особый риск у пациенток с мутацией FV Leiden и АФС, когда уже исходно имеющаяся резистентность к APC определяет фоновое повышение риска тромбоэмболических осложнений.

В еще большей степени эти изменения гемостаза развиваются при СГЯ. Последний сопровождается повышением уровней фибриногена, D-димера, комплексов тромбин-антитромбин и F1+2, снижением уровня прекалликреина и тканевого фактора [Kodama H. et al., 1996], причем эти изменения сохраняются в течение нескольких недель. Интересно, что повышенные уровни D-димера и комплексов тромбин-антитромбин ассоциируются с неудачами ЭКО [Rogolino A. et al., 2003]. Подобная взаимосвязь между избыточной активацией коагуляции и неудачными результатами ЭКО еще раз подтверждает важность механизмов гемостаза в процессе имплантации. В отличие от нормальных циклов стимуляции овуляции, когда наблюдаются минимальные изменения гематокрита, при СГЯ имеет место выраженная гемоконцентрация, что многократно повышает риск ВТЭ.

Следует обратить внимание на то, что клиническая картина ВТЭ при стимуляции овуляции редко развивается до введения ХГЧ. Это наблюдение поставило перед учеными вопрос о роли ХГЧ для активации системы гемостаза. Было показано, что после назначения ХГЧ происходит повышение уровней F1, протромбина (FII), FV, проконвертина (FVII), антигемофильного глобулина/антигемофильного глобулина А (FVIII) и Кристмас-фактора/антигемофильного фактора В (FIX). Вслед за такой активацией прокоагулянтных механизмов с задержкой на 2 дня запускаются фибринолитические механизмы, пик активности которых достигается через 8 дней [Kodama H. et al., 1996]. Кроме того, при использовании очищенного фолликулолестимулирующего гормона мочевого происхождения, который также содержит ХГЧ, наблюдается снижение уровней протеина С и антитромбина, в то время как для рекомбинантного ФСГ эти изменения не были статистически достоверными по сравнению

с женщинами с нормальным менструальным циклом [Ricci G. et al., 2004].

Таким образом, гиперкоагуляция, связанная с гиперэстрогенией, имеющая место во время стимуляции овуляции, может усиливаться под действием ХГЧ, что наблюдается и во время физиологической беременности.

**Риск ВТЭ при использовании ВРТ.** Несмотря на описанные выше выраженные изменения гемостаза, которые возникают при использовании ВРТ, общая частота ВТЭ в абсолютных значениях остается невысокой. В большинстве случаев для развития ВТЭ требуется «синергичный» эффект нескольких факторов риска. В целом риск ВТЭ у женщин, включенных в программы ЭКО, в 10 раз превышает риск ВТЭ у пациенток репродуктивного возраста, который составляет 2–3 на 10 тыс. чел./год. В то же время при наличии СГЯ тромбоэмболические осложнения развиваются у одной из 128 женщин. Таким образом, риск ВТЭ по сравнению с общей популяцией возрастает в 20–40 раз [Rao A.K. et al., 2005].

Согласно недавнему обзору S.M. Nelson и соавт. (2008), при литературном поиске авторам удалось идентифицировать 109 описанных случаев тромбоэмболических осложнений, связанных с использованием ВРТ. В 70% имели место венозные тромбоэмболические осложнения.

Интересно, что, в отличие от наиболее часто развивающихся во время беременности илиофemorальных тромбозов, у этих пациентов преобладали тромбозы глубоких вен верхних конечностей, включая тромбозы подключичной и внутренней яремной вен. В качестве одного из возможных патофизиологических механизмов этого явления считают особенности дренирования перитонеальной жидкости, содержащей высокие уровни эстрогенов, в грудной лимфатический проток. В этом случае, вероятно, роль играет сочетание нескольких факторов: анатомических особенностей; состояния гиперкоагуляции, обусловленного экзогенными факторами, и наличия тромбофилий.

В 30% случаев тромбозы развиваются у женщин, у которых беременность не наступила. Более того, время до возникновения тромбоза оказалось больше, чем было принято считать ранее. В среднем тромбоэмболические осложнения проявляются через 40 дней после переноса эмбриона и через 27 дней после индукции овуляции [Chan W.S. et al., 2008]. У женщин с СГЯ тромбоэмболические осложнения развивались в период от нескольких дней до нескольких недель после разрешения симптомов.

Важно отметить, что у пациенток с ВТЭ более чем в 40% случаев была выявлена тромбофилия, у женщин с артериальными тромбозами частота подтвержденных тромбофилий была ниже и составила 19%. Артериальные тромбозы у пациенток, включенных в программы ЭКО, развиваются реже, чем венозные, и в более короткие сроки: в среднем через 10 дней после переноса эмбриона и через 8,3 дня после введения ХГЧ.

Суммарная характеристика тромбозов, ассоциированных с ЭКО, представлена в табл. 28.1.

**Оценка факторов риска.** Перед включением пациенток в программы ВРТ необходима индивидуальная оценка факторов риска, включая наличие тромбофилических состояний, отягощенного семейного и личного тромботического анамнеза, индекса массы тела, сопутствующих заболеваний, возраста (старше 40 лет).

Важно отметить, что многократные неудачи ЭКО ассоциируются с высокой частотой тромбофилий, таким образом, эти пациентки относятся к группе повышенного риска по развитию тромбоэмболических осложнений. Так, мутации FV Leiden, протромбина G20210A, MTHFR C677T были с более высокой частотой выявлены у женщин с 3 неудачами ЭКО и более по сравнению с пациентками, забеременевшими с первой попытки, или с теми, у которых беременность наступила спонтанно [Qublan H.S. et al., 2006].

Таким образом, пациенты из этой группы могут быть подвержены значительно более высокому риску развития тромбоэмболических осложнений. У таких женщин мы настоятельно рекомендуем проводить обследование на наличие наследственных и приобретенных форм гемостаза. Это позволяет нам уже на этапе фертильных циклов начать патогенетически обоснованную профилактику с применением низкомолекулярного гепарина, обеспечивающую создание оптимальных условий для имплантации и профилактики ВТЭ.

Особое внимание следует обратить на высокую частоту АФС у пациенток, включенных в программы ВРТ, которая составляет 10–48% по сравнению с 1–5% в общей популяции [Nelson S.M. et al., 2008]. У таких пациенток повышен риск неудач ЭКО, нарушений имплантации и тромбоэмболических осложнений.

Наличие генетических форм тромбофилий, особенно их сочетание с АФС, односторонность действия различных форм тромбофилии могут быть причиной клинически не диагностированных ранних преэмбрионических потерь. Антифосфолипидные антитела повышают экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 и тканевого фактора, что усиливает протромботические механизмы и снижает активность фибринолиза, приводя к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

Если считать тромбофилию постоянно персистирующим фактором у женщин с генетической тромбофилией или АФС, то первые ее эффекты представляются как дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, неполноценная плацентация и, как следствие, эндотелиопатия. Предполагается возможная этиологическая роль АФА в генезе бесплодия и привычного выкидыша, препятствующих развитию цитотрофобласта в синцитиотрофобласт на ранних сроках беременности.

С нашей точки зрения, новая эра в понимании этиологии и патогенеза бесплодия и неудач ЭКО (в т.ч. преэмбрионических потерь беременности — после ЭКО) началась с открытия новых наиболее часто встречающихся в общей популяции генетических дефектов гемостаза тромбофилического характера и АФС, а также с установления роли тромбофилии в патологии процессов имплантации плодного яйца, плацентации и более поздних нарушениях маточно-плацентарной перфузии.

Таблица 28.1

**Характеристика тромбоэмболических осложнений у пациенток, включенных в программы экстракорпорального оплодотворения**

Характеристика	Венозные тромбозы	Артериальные тромбозы
Локализация	Подключичная, подмышечная, яремная вена в 75% случаев	Инсульт в 65% случаев
Наличие СГЯ	77%	78%
Тромбофилия	34%	Нет данных
Связь с беременностью	85%	35%
Сроки развития	От 2 дней до 22 нед. гестации	Через 2 нед. после введения ХГЧ

*Примечание:* СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1, тканевого фактора и снижение уровней активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов (t-PA и u-PA), металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина-1. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта. Со своей стороны бластоциста синтезирует t-PA и u-PA и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их излишний синтез, в свою очередь, регулируется хорионическим гонадотропином.

В процессе «дозированного» разрушения матрикса под действием ферментов, выделяемых бластоцистой, клетки эндометрия, которые содержат определенное количество экстравазкулярного фибрина, не фагоцитируются, а как бы «отодвигаются» посредством «контактного ингибирования». Эта фаза процесса имплантации носит название «аваскулярной», или «гистiotрофной». Следует отметить, что это наиболее уязвимая фаза имплантации: часто такие факторы, как вирусы, токсины, антитела и пр., могут непосредственно влиять на полноценность имплантации.

С точки зрения влияния тромбофилии, среди наиболее яркого примера можно привести полиморфизм-1 и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза с повышением уровня PAI-1, гиперфибриногемией и АФА. Так, согласно нашим данным (Ж.Г. Джанджгавы, В.О. Бицадзе), тромбофилия как сложный интегральный (с нашей точки зрения, и инициальный) фактор неудачи ЭКО была обнаружена у 90% пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе. Таким образом, проведение подготовки к ЭКО женщин с бесплодием и тромбофилией требует особого подхода.

## 28.2. Рекомендации по профилактике тромбозов у пациенток, включенных в программу ЭКО

При планировании ЭКО к выбору профилактики венозных тромбозэмболических осложнений следует подходить индивидуально, взвешивая все факторы риска. Крайне важна профилактика СГЯ, которая подразумевает:

- ◆ индивидуальные процедуры IVF;
- ◆ дифференцированный подход к пациенткам с низким и нормальным/высоким овариаль-

ным резервом (определение уровней АМГ и количества антральных фолликулов);

- ◆ введение ХГЧ только при приемлемом уровне эстрадиола;
- ◆ применение микронизированного прогестерона, а не ХГЧ в лютеиновую фазу;
- ◆ применение агонистов гонадотропин-рилизинг факторов;
- ◆ более широкая практика применения трансфера криоэмбрионов (особенно у пациенток с тромбофилией);
- ◆ профилактика с использованием НМГ (антикоагулянтный и противовоспалительный эффекты) у пациенток с СГЯ в анамнезе, с тромбофилией и многократными неудачами IVF;
- ◆ метформин и миоинозитол при СПКЯ и метаболическом синдроме;
- ◆ изучение семейного и личного тромботического анамнеза, СГЯ в анамнезе;
- ◆ обследование на тромбофилию пациенток с СГЯ, многократными неудачами IVF, тромбозами в анамнезе;
- ◆ снижение риска многоплодной беременности путем трансфера одного эмбриона.

Особое внимание необходимо уделить оценке состояния системы гемостаза, включая наследственные и приобретенные формы тромбофилии (табл. 28.2).

Препаратами выбора для лечения и профилактики тромботических осложнений у пациенток, включенных в программы ЭКО, являются НМГ. НМГ должны назначаться всем пациенткам, находящимся на стационарном лечении по поводу СГЯ. Согласно последним рекомендациям, в условиях СГЯ терапия НМГ должна проводиться всем пациенткам в течение минимум 3 месяцев после разрешения симптомов и в течение 3 нед., если беременность не наступила [Bates S.M. et al., 2012]. Показания к профилактическому назначению НМГ при планировании программы ЭКО определяются индивидуально в зависимости от результатов оценки факторов риска у пациентки с учетом ее личного и семейного тромботического анамнеза, наличия тромбофилии, приобретенных факторов риска венозных и артериальных тромбозов (табл. 28.3). Введение НМГ следует начинать с утра в день стимуляции овуляции гонадотропинами. Для сведения к минимуму геморрагических осложнений во время забора яйцеклетки в день процедуры НМГ вводить не следует; инъекции НМГ возобновляют на следующий день. В день переноса эмбриона с утра НМГ не вводится.

Таблица 28.2

## Оценка риска тромботических осложнений перед началом программы ЭКО

Тактика при оценке риска	Критерии оценки
Выявление женщин, относящихся к группе высокого риска по развитию СГЯ	Молодой возраст Синдром поликистозных яичников Предыдущий ответ на стимуляцию Уровень антимюллера гормона
Выявление женщин из группы высокого риска по развитию артериальных тромбозов в программе ЭКО	Отягощенный личный и семейный анамнез по артериальным тромбозам Факторы риска: курение, дислипидемия, мигрени, возраст, сахарный диабет Антифосфолипидный синдром
Выявление женщин из группы высокого риска по развитию венозных тромбозов в программе ЭКО	Личный анамнез ВТЭ Семейный анамнез ВТЭ у родственников первой степени родства моложе 50 лет Тромбофилия (мутации FV Leiden и протромбина G20210A, дефицит антитромбина III, протеинов С и S, антифосфолипидный синдром) Другие факторы риска: возраст > 35 лет, ожирение, иммобилизация
Оценка риска	Артериальный тромбоз в анамнезе: ЭКО противопоказано ВТЭ в анамнезе и/или тромбофилия: необходима профилактика с применением НМГ
В процессе стимуляции овуляции	Индивидуальный подход, направленный на снижение риска СГЯ При развитии СГЯ НМГ в течение 3 мес.
В процессе программы ЭКО: профилактика артериальных тромбозов	Оценка необходимости применения эстроген-содержащих препаратов, особенно у женщин старше 35 лет и при наличии факторов риска Отказ от курения Применение низких доз аспирина? (по данному вопросу продолжаются исследования)
В процессе программы ЭКО: профилактика венозных тромбозов	Оценка необходимости применения эстроген-содержащих препаратов Компрессионные чулки у пациенток с ВТЭ в анамнезе НМГ в течение 3 нед., если беременность не наступила, и 3 мес. или в течение всего срока гестации в зависимости от факторов риска при наступлении беременности

*Примечание:* ВТЭ — венозный тромбоэмболизм; НМГ — низкомолекулярный гепарин; СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников.

Нами разработана тактика подготовки к ЭКО и ведения беременности у пациенток с бесплодием и тромбофилией.

При подготовке пациенток с бесплодием, повторными неудачами ЭКО и тромбофилиями к программе ЭКО мы проводим дифференцированную противотромботическую профилактику в зависимости от причины тромбофилии и степени ее выраженности, а также гирудотерапию в течение 2–3 мес. до программы ЭКО. В качестве антитромботической терапии мы используем НМГ, начиная с фертильного цикла: в процессе стимуляции овуляции. Терапия отменяется за сутки до планируемой пункции и через 12 ч после подсадки эмбрионов возобновляется. У пациенток с АФС параллельно мы назначаем минидозы аспирина 50–100 мг 1 р./сут, начиная с фертильного цикла в зависимости от агрегационной активности тромбоцитов. Всем женщинам назначают витамины, полиненасыщенную жирную кислоту (Омега-3) и антиоксиданты. В случае обнаружения MTHFR C667T обязательно дополнительно прописывают фолие-

вую кислоту (4 мг/сут), а также витамины группы В. У пациенток с тяжелой тромбофилией, отягощенным личным и семейным анамнезом по тромбозам, отягощенным акушерским анамнезом мы считаем необходимым применение НМГ на протяжении всей беременности, а не только в течение I триместра. Начало программы ЭКО у пациенток с тромбофилией, как наследственной, так и приобретенной, в условиях выраженной активации системы гемостаза и/или повышенных уровней антифосфолипидных антител мы считаем противопоказанным до проведения адекватной подготовки к беременности с применением антикоагулянтной терапии и нормализации или улучшения показателей системы гемостаза.

Помимо антикоагулянтной терапии в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий патогенетически обоснованно применение миоинозитола (витамин В<sub>8</sub>). Через инозитол-зависимые белки миоинозитол участвует в сигнальном каскаде инсулина и других важных сигнальных каскадах, обеспечивающих функциональную активность ре-

**Рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений у женщин, включенных в программы ЭКО**  
(French Biomedicine Agency & French Health Society (HAS) от 15.07.2013)

Риск	Клинические факторы риска	Лабораторные данные	Профилактика
Очень высокий	Редивирующие ВТЭ, постоянная антикоагулянтная терапия (варфарин или новые пероральные антикоагулянты: ксарелто, прадакса)	Дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром	НМГ в терапевтических дозах в процессе стимуляции овуляции, в течение всей беременности и в послеродовом периоде
Высокий	Идиопатический тромбоз, ВТЭ, связанный с беременностью или приемом оральных контрацептивов в анамнезе	С или без тромбофилии	НМГ в профилактических дозах в процессе стимуляции овуляции, в течение всей беременности и в послеродовом периоде (6 нед.)
	ВТЭ, связанная с транзиторными факторами риска	Тяжелая тромбофилия	
	Семейный анамнез ВТЭ	Тяжелая тромбофилия	
Средний	ВТЭ, связанная с транзиторными факторами риска	Отсутствие тяжелой тромбофилии	НМГ в течение 3 нед., если беременность не наступила, и минимум 3 мес. в случае наступления беременности
	Семейный анамнез ВТЭ	Отсутствие тяжелой тромбофилии	
	Тяжелый СГЯ без ВТЭ в анамнезе		
Неклассифицируемый	Семейный анамнез по ВТЭ не отягощен	Есть тромбофилия	Индивидуальный подход
	Семейный анамнез ВТЭ	Нет тромбофилии/пациентка не обследована	
	2 и более факторов риска	То же	

*Примечание:* ВТЭ — венозный тромбоэмболизм; НМГ — низкомолекулярный гепарин; СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников.

продуктивной системы, ЦНС, соединительной ткани и пр. Миоинозитол нормализует взаимодействия в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, предупреждает избыточные выбросы ЛГ, инсулина, андрогенов, участвует в инозитолтрифосфат- и Са-зависимой передаче сигнала при развитии трофобласта и плаценты, активизирует деление яйцеклетки вплоть до стадии бластоцисты, улучшает качество эмбрионов и увеличивает вероятность имплантации. Немаловажно, что применение миоинозитола позволяет снизить дозы ФСГ, а соответственно риск гиперстимуляции яичников и связанных с этим состоянием осложнений. Более того, применение миоинозитола во время беременности, наступившей после ЭКО, снижает риск развития гестационного диабета в первую очередь у пациенток с СПКЯ и гиперинсулинемией. Для получения зрелой яйцеклетки при подготовке к ЭКО миоинозитол применяется в дозе 4 г/сут. У пациенток с СПКЯ, гиперинсулинемией и высоким уровнем ЛГ оптимально начинать подготовку за 3 мес. до гормональной стимуляции.

Подводя итог, еще раз подчеркнем, что профилактика ВРТ-ассоциированных тромботических и нетромботических осложнений остается мультидис-

циплинарной проблемой и требует мультидисциплинарной стратегии, которая пока отсутствует в протоколах ЭКО. Основные пути снижения ятрогенных эффектов ВРТ подразумевают:

- 1) профилактику тяжелых форм СГЯ;
- 2) выявление групп высокого риска развития тяжелого СГЯ, ВТЭ, артериальных тромбозов;
- 3) тромбопрофилактику.

### 28.3. Синдром гиперстимуляции яичников

В большинстве случаев возникновение тромбозов связано с синдромом гиперстимуляции яичников, поэтому этому серьезному осложнению мы решили посвятить отдельный раздел.

СГЯ является жизнеугрожающим состоянием, симптомы которого колеблются от легкого недомогания до развития ОРДС, почечной недостаточности и тромбозов. При ЭКО СГЯ развивается у 1–10% женщин. Тромбоэмболические осложнения при СГЯ развиваются в 0,04% случаев [Ou et al., 2003].

*Патогенез.* Репродуктивные технологии включают применение антагонистов или агонистов гонадо-



либерин-рилизинг-гормона для стимуляции яичников и ХГЧ для индукции овуляции. Стимуляция яичников может приводить к их избыточной активации и развитию СГЯ. Развитие этого синдрома связывают с применением экзогенного ХГЧ. Крайне редко СГЯ может возникать при самопроизвольной беременности (чаще в условиях, когда наблюдается повышенная продукция ХГЧ, например при многоплодной беременности), а также при стимуляции овуляции кломифеном цитратом [Avecillas J.F. et al., 2004]. Патогенез СГЯ пока еще мало изучен. Предполагается, что при СГЯ происходит выброс из яичника вазоактивных субстанций (цитокины, ангиотензин, эндотелиальный сосудистый фактор роста). Это приводит к повышению проницаемости сосудов и выходу белков и жидкости в интерстициальное пространство. В результате развиваются асцит, гидроторакс, анасарка, гемоконцентрация и тромбоемболические осложнения. При СГЯ происходят падение артериального давления, увеличение сердечного выброса, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadrenalной системы.

Описаны семейные случаи СГЯ, в т.ч. и рецидивы этого синдрома и его развитие во время беременности у родственников. Это может свидетельствовать о наличии наследственных признаков, определяющих повышенный риск развития этого синдрома. Так, сообщается об обнаружении у пациенток с СГЯ по-

лиморфизма рецепторов ФСГ, которые определяют повышенную чувствительность рецепторов к этому гормону [Smits et al., 2003].

Хотя СГЯ и относится к важному патогенетическому фактору возникновения тромбозов, он наблюдается не во всех случаях. Тяжелые формы СГЯ выявляются у 0,56–6,5% женщин с СГЯ, тогда как тромботические осложнения развиваются у 1 из 128 женщин с СГЯ. Следовательно, помимо СГЯ должны существовать и другие предрасполагающие факторы. Большое значение играет наличие наследственной и приобретенной тромбофилии. Наследственная тромбофилия выявляется у 23% женщин с СГЯ, причем в 18% обнаруживается мутация FV Leiden [Avecillas J.F. et al., 2004].

Опасность ВТЭ после индукции овуляции в 20–40 раз больше, чем в общей популяции беременных. Среди факторов риска развития СГЯ выделяют молодой возраст пациентки, низкую массу тела, наличие синдрома поликистозных яичников. Считается, что у женщин молодого возраста плотность рецепторов гонадотропинов больше, следовательно, выше и чувствительность к ним. У пациенток с СГЯ с достоверно большей частотой выявляются атопии по сравнению с контрольной группой [Enskog A. et al., 1999]. Возможно, нарушение иммунологических механизмов приводит к развитию гиперчувствительности и воспалительного ответа даже в ответ на неспецифические стимуляторы. Риск развития СГЯ во многом определяется видом про-

Таблица 28.4

## Классификация синдрома гиперстимуляции яичников

СГЯ	Клинические и лабораторные признаки
Легкий СГЯ	Вздутие живота Слабо выраженная боль в животе Увеличение яичников до < 8 см
СГЯ средней тяжести	Умеренно выраженная боль в животе Тошнота +/- рвота Увеличение яичников до 8–12 см Наличие признаков асцита по данным УЗИ
СГЯ тяжелой степени	Клинически выраженный асцит (в ряде случаев плевральный выпот) Олигурия Гемоконцентрация (гематокрит > 45%) Гипопротеинемия Увеличение яичников > 12 см
Критический СГЯ	Напряженный асцит или массивный плевральный выпот Гемоконцентрация (гематокрит > 55%) Лейкоцитоз > 25 000 Олигурия/анурия Тромбоемболические осложнения Острый респираторный дистресс-синдром

Таблица 28.5

## Критерии тяжести синдрома гиперстимуляции яичников

Тяжелый СГЯ	Жизнеугрожающий СГЯ
Увеличение размера яичников	Увеличение размера яичников
Асцит, гидроторакс, анасарка	Напряженный асцит, гидроторакс, анасарка
Гематокрит > 45%	Гематокрит > 55%
Лейкоцитоз > 15 000	Лейкоцитоз > 25 000
Олигурия	
Креатинин до 1,6 мг/дл	Креатинин > 1,6 мг/мл
Скорость клубочковой фильтрации > 50 мл/мин	Скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин
Дисфункция печени	Тромбоземболические осложнения Острый респираторный дистресс-синдром

граммы ЭКО. Риск СГЯ больше при применении агонистов гонадолиберин-рилизинг-гормона, чем при применении его антагонистов [Felberbaum et al., 2003]. Еще меньше риск развития СГЯ при применении кломифена цитрата или менопаузального ХГЧ. К факторам риска СГЯ также относится стремительное увеличение уровня эстрадиола в плазме крови (более 2500 пг/мл), появление множества фолликулов среднего размера по данным УЗИ. Кроме того, если в результате ЭКО наступает беременность, начинается дополнительная выработка эндогенного ХГЧ, что увеличивает риск развития СГЯ.

Таким образом, к общим факторам риска развития СГЯ относятся:

- ♦ молодой возраст пациентки (до 35 лет), низкая масса тела, СГЯ в анамнезе, синдром поликистозных яичников;
- ♦ использование высоких доз гонадотропинов для стимуляции овуляции;
- ♦ применение ХГЧ, а не прогестерона для поддержки лютеиновой фазы;
- ♦ большое количество антральных фолликулов в яичнике по данным УЗИ до начала стимуляции овуляции;
- ♦ быстрый рост концентрации эстрадиола (> 2500 пг/мл);
- ♦ большое число полученных ооцитов (> 20);
- ♦ наступление беременности.

**Классификация.** В 1967 г. E. Rabau предложил классификацию СГЯ. В ней он выделял три клинические категории СГЯ (легкий, средней тяжести, тяжелый) и шесть степеней тяжести, выделенных на основании клинических и лабораторных признаков. В дальнейшем эта классификация была модифицирована R. Mathur и соавт. (2007) (табл. 28.4).

Критерии тяжести СГЯ — нарушение функции печени, гемоконцентрация, лейкоцитоз, почечная не-

достаточность, анасарка. Выделяют также жизнеугрожающий СГЯ, который включает в себя увеличение размера яичников, развитие острого респираторного дистресс-синдрома, напряженного асцита, гидроторакса, анасарки, перикардального выпота, тяжелой почечной недостаточности и тромбоземболические осложнения. Критерии тяжести СГЯ суммированы в табл. 28.5.

СГЯ обычно развивается примерно через 20 дней (в период от 5 до 45 дней) после индукции овуляции [Ou et al., 2003]. Выделяют раннее (через 3–5 дней после назначения овуляторных доз ХГЧ) и позднее начало данного синдрома. Последнее бывает обусловлено нарастанием ХГЧ в условиях наступившей беременности и клинически проявляется как более тяжелая форма.

**Клинические проявления СГЯ.** Массивный переход жидкости в интерстициальное пространство характеризуется развитием асцита, гидроторакса, перикардального выпота, электролитными нарушениями, олигурией, гемоконцентрацией, гиповолемическим шоком. Первым проявлением СГЯ обычно бывают дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея. Развитие диареи и рвоты, возникновение одышки, асцита в течение первых 48 ч после назначения ХГЧ свидетельствуют о тяжелом течении заболевания. При физикальном обследовании обнаруживаются прибавка массы тела, увеличение объема живота, симптомы гиповолемии. Через брюшную стенку пальпируются увеличенные яичники. Особое внимание следует уделить осмотру конечностей и шеи, чтобы не пропустить тромбоз.

Данные лабораторных исследований свидетельствуют об электролитных нарушениях (гиперкалиемия и гипонатриемия), гемоконцентрации, гипоальбуминемии, повышении уровня креатинина. Примерно у 30% пациенток — нарушения функции печени (умеренная гиперферментемия). При СГЯ вследствие

перехода плазмы крови в экстравазальное пространство происходит значительное снижение уровня IgG и IgA в плазме крови, что делает пациентов с СГЯ чувствительными к развитию инфекционных осложнений. При анализе асцитической жидкости характерны высокая концентрация белка, низкое содержание лейкоцитов и высокий уровень эритроцитов.

При УЗИ обнаруживаются множественные фолликулярные кисты и асцит.

Причиной развития дыхательной недостаточности при СГЯ может служить компрессия легких вследствие асцита, плеврита, перикардального выпота, развития ОРДС, тромбоэмболии, отека легких, ателектаза, внутриальвеолярных кровоизлияний. В большинстве случаев плевральный выпот развивается с двух сторон и наблюдается одновременно с асцитом. Однако описаны случаи возникновения одностороннего плеврального выпота в качестве единственного симптома СГЯ. Односторонний выпот чаще развивается с правой стороны.

Интересно, что если при спонтанно наступившей беременности тромбозы затрагивают преимущественно (в 70% случаев) глубокие вены нижних конечностей (илиофemorальный сегмент), то тромбозы, возникающие вследствие индукции овуляции, локализуются в основном в венах верхней части тела. Хотя увеличение размеров яичников при СГЯ, казалось бы, способствует стазу крови в тазовых венах и венах нижних конечностей, однако в большинстве случаев (60%) тромбозы, связанные с ЭКО, развиваются в яремной, подключичной, подмышечной, а также венах головного мозга. Последнее считается наиболее тяжелым осложнением. Летальность при тромбозе церебральных вен достигает 5–30%, при этом более опасны тромбозы синусов головного мозга. Интересно, что исход тромбозов церебральных вен у беременных и в послеродовом периоде более благоприятный, чем при церебральных тромбозах, не связанных с беременностью. Полное выздоровление, по данным анализа Y. Ou и соавт. (2003), наблюдалось у 49% женщин с церебральными тромбозами и у 79% с тромбозами других локализаций.

В большинстве случаев развиваются венозные тромбозы, однако у 25% пациентов могут иметь место и артериальные тромбозы (в основном — инсульты). В 75% тромбозы развиваются у пациенток с наступившей беременностью, у 66% выявляется СГЯ [Stewart et al., 1997].

По данным H. Kodama и соавт. (1996), маркеры активации коагуляции и фибринолиза (ТАТ, комплекс плазмин—антиплазмин (РАР)) остаются повышенными

ми после индукции овуляции на протяжении 3–4 нед. у женщин с наступившей беременностью. Поэтому развитие тромбоэмболических осложнений возможно и после купирования симптомов СГЯ. В течение первых 2 дней после стимуляции овуляции активируется коагуляционный каскад и лишь потом — фибринолитическая система. Ранняя активация коагуляции, возможно, может быть причиной развития субклинических тромбозов. Вероятно, меньший диаметр церебральных сосудов объясняет более раннее развитие клинических проявлений при тромбозах данной локализации (в среднем через 10 дней после стимуляции овуляции). Множественные тромбозы мелких сосудов мозга могут протекать практически бессимптомно или проявляться в виде стертой неврологической симптоматики [Yoshii et al., 1999], кроме того, при аутопсии наблюдают множественные тромбозы с вовлечением сосудов мозга различного диаметра.

Возникновение тромбозов связывают с повышением уровня эстрадиола в крови, гемоконцентрацией и гиповолемией. При повышении уровня эстрогенов возрастает содержание тромбоцитов, фибриногена, vWF и снижается уровень антитромбина III. Вследствие гемоконцентрации увеличивается вязкость крови и концентрация факторов коагуляции.

Тромбоэмболические осложнения при СГЯ чаще развиваются у пациенток с генетическими формами тромбофилии (дефицит протеинов C, S, АТ III) [Stewart et al., 1997]. Поэтому расширенное исследование системы гемостаза с определением генетических форм тромбофилии и маркеров АФС у пациенток с СГЯ мы считаем обязательным.

*Лечение.* Специфическое лечение СГЯ отсутствует, а терапия сводится в основном к симптоматической. Симптомы СГЯ обычно проходят самостоятельно с уменьшением уровня ХГЧ (в течение 7 дней у небеременных и 10–20 дней у беременных). Пациенткам требуется полный покой и строгий постельный режим в течение 2–3 нед.

Ежедневно необходим контроль массы тела, диуреза. Рекомендуется выпивать в день более 1 л жидкости, содержащей электролиты. При среднетяжелом и тяжелом СГЯ следует избегать проведения влагалищного обследования в связи с риском разрыва кисты яичника и развития кровотечения. Требуется ежедневный контроль креатинина, электролитов, гематокрита, гемоглобина, клеточного состава крови, печеночных ферментов, коагулограммы, по возможности —  $\beta$ -ХГЧ. Желательно установить подключичный катетер, что связано с меньшим риском развития

тромботических осложнений, чем при наличии периферического катетера.

Если развилась дыхательная недостаточность, а плевральный выпот не наблюдается или рентгенография легких показала сомнительные результаты, то в данном случае требуется исключить диагноз тромбоза легочной артерии, назначая дополнительно компьютерную томографию и вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию.

Обязательный компонент лечения — инфузионная терапия. Ее задачи: восстановление ОЦК, ликвидация гемоконцентрации, борьба с почечной недостаточностью. Предпочтительно вводить физиологический раствор и глюкозу. Восстановление электролитного баланса, повышение осмотического давления крови способствуют переходу жидкости из внеклеточных пространств обратно в сосудистое русло. При выраженной гиповолемии, гемоконцентрации (гематокрит более 45%), гипоальбуминемии (менее 3 г/дл) рекомендуется применение альбумина и/или свежезамороженной плазмы, которая позволяет также корректировать показатели системы гемостаза. При снижении уровня гематокрита до 36–38% для стимуляции диуреза можно назначать фуросемид [Avecillas J.F. et al., 2004].

Важно отметить, что применение диуретиков в условиях гиповолемии и гемоконцентрации, а также их передозировка увеличивают риск развития тромботических осложнений. Длительность лечения фуросемидом зависит от тяжести симптомов и составляет обычно 2–6 дней [Balacsh J. et al., 1996].

При плевральном выпоте обычно проводится консервативное лечение. Плевральная функция показана при прогрессировании дыхательной недостаточности. Асцит также рекомендуется вести консервативно.

**Показания к парацентезу:** напряженный асцит, почечная недостаточность, резистентная к консервативной терапии.

Парацентез проводится трансабдоминально или трансвагинально под контролем УЗИ, что позволяет снизить риск повреждения увеличенных яичников. Нормализацию функции почек после парацентеза связывают с восстановлением перфузии почек, венозного оттока, сердечного выброса. У пациенток с тяжелым СГЯ нередко приходится выполнять парацентез 2–3 р./нед. М. Abuzeid и соавт. (2003) предложили применять у таких пациенток постоянный катетер по типу «хвоста свињи». Также при тяжелом СГЯ было предложено наложение перитонеально венозных шунтов, что позволяет возвращать перитонеальную жидкость в сосудистое русло. При этом удаётся восполнить потери иммуноглобулинов [Takamizasha et al., 2002].

В связи с повышенным риском развития инфекционных осложнений у пациенток с СГЯ целесообразно профилактическое назначение антибиотиков. Риск инфекционных осложнений можно снизить, применяя инвазивные процедуры (лапароцентез, плевральную пункцию) строго по показаниям. Следует отметить, что в 50% случаев Y. Abramov и соавт. (1998) не выявили возбудителей у пациенток с признаками развития сепсиса. Это может быть связано с тем, что само течение СГЯ — проявление синдрома системного воспалительного ответа, связанного с массивным выбросом цитокинов и играющего ведущую роль в развитии состояния гиперкоагуляции.

Обязательно профилактическое назначения антикоагулянтов (предпочтительно НМГ) под контролем маркеров тромбофилии (D-димер). К препарату первого выбора для лечения тромботических осложнений СГЯ относят НМГ. При стойкой тяжелой неврологической симптоматике, тромбозе венозных синусов возможно проведение прицельного тромболитика и тромбэктомии. Целесообразно проводить скрининг на наличие генетических форм тромбофилии и АФС, особенно у женщин с СГЯ, а также профилактическое применение НМГ у таких пациенток. Важно обеспечить адекватную инфузионную терапию для снижения гемоконцентрации.

По последним данным, учитывая патогенез СГЯ с развитием гиперкоагуляции, воспаления, ДВС-синдрома, возможным эффективным методом терапии может быть применение рекомбинантного APC, который уже доказал свою эффективность при тяжелом сепсисе [Hitkari J.A. et al., 2006]. Однако эта гипотеза требует дальнейших подтверждений.

Сообщается также о новых подходах к лечению СГЯ, которые основаны пока преимущественно на данных экспериментальных исследований на животных. Для терапии СГЯ, в частности, предлагается применять индометацин, блокирующий синтез простагландинов, которые могут быть одним из патогенетических факторов развития СГЯ. Однако в ретроспективном исследовании R. Borenstein и соавт. (1989) преимуществ использования индометацина показано не было. Одна из теорий патогенеза СГЯ — выброс гистамина и гистаминоподобных субстанций из яичника. Отчасти эту теорию подтверждает тот факт, что аллергии представляют собой факторы риска развития СГЯ. В исследованиях на животных антигистаминные препараты были эффективными для предотвращения развития СГЯ [Gereby et al., 1976], однако для подтверждения этих предположений требуются проспективные исследования с участием человека.

Хирургическое вмешательство, предпочтительно лапароскопическое, необходимо при разрыве и перекруте кисты яичника, кровотечении. Перекрут кисты яичника следует заподозрить при появлении болей в нижнем отделе живота и обнаружении уплотненного болезненного образования при пальпации. Снижение гематокрита может быть связано с восстановлением ОЦК, однако прежде всего при этом следует исключать развитие кровотечения.

Редко при неэффективности консервативного лечения при тяжелом течении СГЯ для снижения уровня ХГЧ требуется прерывание беременности.

**Профилактика.** Заключается во введении ХГЧ только при приемлемом уровне эстрадиола, применении прогестерона, а не ХГЧ в лютеиновую фазу, альбумина (25% в/в 20–50 г).

Перед ЭКО мы рекомендуем провести обследование системы гемостаза. Особенно это касается женщин с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе и синдромом потери плода, бесплодием невыясненной этиологии, неудачами ЭКО, учитывая роль генетических форм тромбофилий и АФС в развитии этих осложнений. За 3–4 нед. до ЭКО в зависимости от выявленных аномалий системы гемостаза мы рекомендуем назначать терапию НМГ под контролем маркеров тромбофилии (D-димер).

## Литература

*Abramov Y., Elchalal U., Schenker J.G.* Febrile morbidity in severe and critical ovarian hyperstimulation syndrome: a multicentre study // *Hum. Reprod.* — 1998. — V. 13 (11). — P. 3128–3131.

*Abuzeid M.I., Nassar Z., Massaad Z. et al.* Pigtail catheter for the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum. Reprod.* — 2003. — V. 18 (2). — P. 370–373.

*Avecillas J.F., Falcone T., Arroliga A.C.* Ovarian hyperstimulation syndrome // *Crit. Care Clin.* — 2004. — V. 20 (4). — P. 679–695.

*Balasz J., Fabregues F., Arroyo V. et al.* Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by a conservative medical approach // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1996. — V. 75 (7). — P. 662–667.

*Borenstein R., Elhalah U., Lunenfeld B. et al.* Severe ovarian hyperstimulation syndrome: a reevaluated therapeutic approach // *Fertil. Steril.* — 1989. — V. 51 (5). — P. 791–795.

*Chan W.S., Dixon M.E.* The «ART» of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology

and thromboembolic complications // *Thromb. Res.* — 2008. — V. 121 (6). — P. 713–726.

*Chan W.S., Ginsberg J.S.* A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the 'ART' behind the clot // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — V. 4 (8). — P. 1673–1677.

*Enskog A., Henriksson M., Unander M. et al.* Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* — 1999. — V. 71 (5). — P. 808–814.

*Felberbaum R.E., Diedrich K.* Gonadotrophin-releasing hormone antagonists: will they replace the agonists? // *Reprod. Biomed. Online.* — 2003. — V. 6 (1). — P. 43–53.

*Gergely R.Z., Paldi E., Erlik Y. et al.* Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome by antihistamine // *Obstet. Gynecol.* — 1976. — V. 47 (1). — P. 83–85.

*Hitkari J.A., Rowe T.P., von Dadelszen P.* Activated protein C and the ovarian hyperstimulation syndrome: possible therapeutic implications // *Med. Hypotheses.* — 2006. — V. 66 (5). — P. 929–933.

*Kodama H., Fukuda J., Karube H. et al.* Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* — 1996. — V. 66 (3). — P. 417–424.

*Kodama H., Fukuda J., Karube H. et al.* Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* — 1996. — V. 66 (3). — P. 417–424.

*Nelson S.M., Greer I.A.* The potential role of heparin in assisted conception // *Hum. Reprod. Update.* — 2008. — V. 14 (6). — P. 623–645.

*Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A. et al.* Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure // *Hum. Reprod.* — 2006. — V. 21 (10). — P. 2694–2698.

*Rao A.K., Chitkara U., Milki A.A.* Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report // *Hum. Reprod.* — 2005. — V. 20 (12). — P. 3307–3312.

*Ricci G., Cerneca F., Simeone R. et al.* Impact of highly purified urinary FSH and recombinant FSH on haemostasis: an open-label, randomized, controlled trial // *Hum. Reprod.* — 2004. — V. 19 (4). — P. 838–848.

*Rogolino A., Coccia M.E., Fedi S. et al.* Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 2003. — V. 14 (3). — P. 277–282.

Классическим фактором риска артериальных тромбоэмболических осложнений является фибрилляция предсердий. Частота фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом: в то время как у лиц моложе 60 лет мерцательная аритмия обнаруживается менее чем у 1%, то в возрасте старше 80 лет — у 6% пациентов, а в среднем в общей популяции она составляет 0,4% [Furberg et al., 1994]. Наиболее часто фибрилляция предсердий развивается у пациентов с заболеваниями сердца: хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями клапанов сердца. Фибрилляция предсердий при отсутствии легочно-сердечной патологии (изолированная фибрилляция предсердий) составляет 12–30% от общего числа пациентов с этим нарушением ритма. В настоящее время наблюдается стремительный рост этой патологии. Это связано, с одной стороны, с увеличением заболеваемости гипертонической болезнью, ИБС, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, т.е. патологиями, при которых повышается риск развития фибрилляции предсердий. С другой стороны, увеличивается процент пожилого населения, которое более склонно к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний и фибрилляции предсердий. Патогенетической основой развития мерцательной аритмии при сердечной недостаточности является диастолическая дисфункция и формирование интерстициального фиброза. В то же время растет частота фибрилляции предсердий, связанной с поражением клапанов сердца вследствие увеличения в популяции частоты дегенеративных процессов клапанов сердца, в том числе и в результате аутоим-

мунных заболеваний (в частности, антифосфолипидного синдрома), для которых характерны нарушения функции клапанов сердца.

Патогенетическими факторами развития артериальных тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий являются активация коагуляции, эндотелиальная дисфункция, стаз в полости измененного левого предсердия (т.е. все три компонента триады Вирхова). Фибрилляция предсердий сопровождается активацией коагуляции, тромбоцитарного звена гемостаза, повреждением эндокарда и формированием эндотелиальной дисфункции. Так, у пациентов с фибрилляцией предсердий выявляется повышение маркеров тромбофилии F1+2 [Feinberg et al., 1997], D-димера [Lip et al., 1996]. Об активации эндотелия свидетельствует увеличение концентрации в плазме крови vWF [Heppel et al., 1997].

Интересно, что фибрилляция предсердий не только может быть самостоятельной причиной артериальных тромбоэмболических осложнений, но и служить маркером других заболеваний, при которых повышается риск артериальных тромбозов. Состояние гиперкоагуляции, связанное с фибрилляцией предсердий, уже само по себе может способствовать развитию тромбозов. Так, более чем в 25% случаев развитие инсульта у пациентов с мерцательной аритмией связано не с кардиальной эмболией, а с атеротромбозом из проксимальных отделов аорты и поражением непосредственно сосудов головного мозга [Bogousslavsky et al., 1990].

Фибрилляция предсердий является важнейшим независимым фактором риска инсульта, при этом



риск по сравнению с общей популяцией повышается в 4–5 раз [Wolf et al., 1991]. В среднем у пациентов с мерцательной аритмией риск инсульта составляет 3% в год [Hart et al., 2000]. При этом риск значительно выше у пациентов с инсультами или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе (10–12% в год) [исследование EAFT, 1993] и у пациентов с митральным стенозом. В настоящее время считается, что риск развития инсульта одинаков у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой мерцательной аритмии.

**Оценка риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.** Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий была разработана при учете соотношения риск/польза при проведении антикоагулянтной терапии. Для более точного определения групп риска по развитию инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и для выбора тактики антикоагулянтной терапии у таких больных были разработаны специальные шкалы: CHADS2 (включает такие критерии, как сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет и инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе) и более современная шкала CHA2DS2-VASc (включает в себя такие критерии, как сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет, инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболические осложнения в анамнезе, сосудистые заболевания, возраст 65–74 года, женский пол) [Lip G.Y., 2010] (табл. 29.1).

В настоящее время считается, что до 90% пациентов с фибрилляцией предсердий относятся к группе высокого или умеренного риска по развитию тромбоэмболических осложнений, что требует назначения

у них антикоагулянтной терапии [Stroke risk in Arterial fibrillation work group, 2008]. Более того, с широким внедрением в клиническую практику холтеровского мониторирования было показано, что фибрилляция предсердий является причиной ишемического инсульта чаще, чем было принято считать ранее. Так, при холтеровском мониторировании у пациентов с инсультом и отсутствием нарушений сердечного ритма, по данным стандартной ЭКГ, фибрилляция предсердий дополнительно выявляется в 5–8% [Liao J., 2007]. Таким образом, прицельное обследование пациентов с инсультом на предмет наличия пароксизмальной фибрилляции предсердий позволяет расширить показания для антикоагулянтной терапии и, следовательно, для возможности вторичной профилактики инсульта. Кроме того, факторы риска инсульта (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, ИБС) одновременно являются и факторами риска возникновения фибрилляции предсердий. Выявление пациентов с клиническими и эхокардиографическими факторами риска инсульта и фибрилляцией предсердий позволяет обнаружить оккультную фибрилляцию предсердий до возникновения первого тромбоэмболического осложнения и своевременно назначить антикоагулянтную профилактику [Haft J.I., 2012].

**Пероральные антикоагулянты, применяемые для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: антагонисты витамина К и новые антикоагулянты.** История применения долгосрочной антикоагулянтной терапии при нарушениях сердечного ритма с целью профилактики инсультов начинается с 1960-х годов, когда подобная тактика была введена для пациентов

Таблица 29.1

Шкалы CHADS2 и CHA2DS2-VASc, используемые для оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Фактор риска	Шкала CHADS2: оценки в баллах	Шкала CHA2DS2-VASc: оценки в баллах
Сердечная недостаточность или фракция выброса 40% и менее	1	1
Артериальная гипертензия	1	1
Возраст 75 лет и более	1	2
Сахарный диабет	1	1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболические осложнения в анамнезе	2	2
Сосудистые заболевания		1
Возраст 65–74 года		1
Женский пол		1
Максимальная оценка	6	9

Примечание: оценка 0 — низкий риск, оценка 1 — умеренный риск, оценка 2 и более — высокий риск.



с фибрилляцией предсердий при ревматических пороках сердца. Однако научные доказательства эффективности антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий были получены только в 1990-х годах по результатам серии рандомизированных исследований. В метаанализе этих исследований было показано, что относительный риск инсульта при применении варфарина по сравнению с плацебо снижается просто колоссально — на 62% [Hart R.G. et al., 1999]. Хотя антагонисты витамина К высокоэффективны для профилактики тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, они характеризуются хорошо известными ограничениями, включая вариабельность, а иногда и непредсказуемость фармакокинетики, многочисленные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, необходимость регулярного лабораторного контроля, зависимость эффекта от индивидуальных генетических характеристик пациента, обуславливающих различия в метаболизме этой группы препаратов [Steffel J., 2012]. Кроме того, польза от снижения риска тромбоемболических осложнений требует постоянного сопоставления с риском кровотечений. Так, в метаанализе R.G. Hart и соавт. (2007) было показано, что по сравнению с плацебо относительный риск тяжелых кровотечений при применении варфарина возрастает на 130%. Наибольшая эффективность терапии варфарином при наилучшем профиле безопасности с точки зрения геморрагических осложнений достигается при поддержании МНО на уровне от 2 до 3, однако даже при тщательном контроле целевой диапазон значений МНО удается поддерживать лишь на протяжении 60% времени терапии [Amouyel P. et al., 2009]. Эти недостатки антагонистов витаминов К стали стимулом к разработке новых пероральных антикоагулянтов, которые не требуют мониторинга терапии, характеризуются предсказуемой фармакокинетикой, ограниченными лекарственными взаимодействиями и могут назначаться в фиксированных дозировках.

Согласно двум рандомизированным исследованиям SPORTIF III и SPORTIF V, в которых сравнивался прямой ингибитор тромбина ксимелагатран (36 мг 2 раза в день) и варфарин (МНО 2,0–3,0), ксимелагатран оказался по крайней мере столь же эффективным для профилактики инсульта и системных тромбоемболических осложнений [Olsson et al., 2003; Albers et al., 2005]. Суммарно в этих двух исследованиях ксимелагатран на 16% снижал риск инсульта (геморрагического и ишемического), системных эмболий,

геморрагических осложнений, летальных исходов. Несомненное преимущество ксимелагатрана заключается в отсутствии необходимости лабораторного контроля антикоагулянтного эффекта. Однако в обоих этих исследованиях в 6% случаев выявлено повышение уровня печеночных ферментов. В связи с гепатотоксичностью ксимелагатран так и не был запущен для применения в широкую клиническую практику.

В 2010 г. длительные исследования по возможностям применения новых пероральных антикоагулянтов наконец-то увенчались успехом. На основании результатов исследования III фазы RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) FDA одобрило для клинического применения дабигатрана этексилат (Прадакса, Берингер Ингельхайм) для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с невальвулярной фибрилляцией предсердий [Connolly S.J., 2009]. В исследовании RE-LY по оценке не меньшей эффективности 2 фиксированных доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) по сравнению с варфарином было включено 18 113 больных. Для дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день была выявлена более высокая эффективность в отношении первичной конечной точки — частоты инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином (1,11% против 1,69% в год). При этом частота тяжелых кровотечений статистически значимо не различалась (3,11% против 3,36% в год). Для дозировки дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки была показана не меньшая эффективность в отношении профилактики инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином (1,53% против 1,69%) при более низкой частоте тяжелых кровотечений (2,71% против 3,36%,  $p = 0,31$ ). При применении дабигатрана была выявлена достоверно более низкая частота внутричерепных кровоизлияний (0,23% в год для дозы 100 мг и 0,3% для дозы 150 мг соответственно против 0,74% для варфарина).

**Современные рекомендации по антитромботической профилактике инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий.** В табл. 29.2 суммированы рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (ESC) 2012 г. [Camm A.J., 2012], Азиатско-тихоокеанского общества по нарушениям сердечного ритма (APHRS) 2013 г., Американской ассоциации сердца / Американской кардиологической коллегии (AHA/ACC/HRS) 2014 г. [January C.T., 2014], Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE) 2014 г.

Во всех этих рекомендациях новые оральные антикоагулянты предлагаются в качестве препаратов выбора или альтернативы варфарину для профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердца (ESC) 2012 г., у пациентов с оценкой по шкале CHA2DS2-VASc 2 и более требуется терапия пероральными антикоагулянтами — варфарином или пероральными антикоагулянтами, не относящимися к антагонистам витамина К. У пациентов с оценкой по шкале CHA2DS2-VASc, равной единице, терапия пероральными антикоагулянтами рекомендуется с учетом рисков кровотечений и предпочтений пациента. У пациентов моложе 65 лет при отсутствии других факторов риска, включая женщин (т.е. у мужчин с оценкой 0 по шкале CHA2DS2-VASc или у женщин с оценкой 1), антикоагулянтная терапия не рекомендуется.

Отдельно следует обратить внимание на то, что ацетилсалициловая кислота более не рекомендуется в качестве альтернативы антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

**Оценка риска кровотечений, связанных с применением пероральных антикоагулянтов.** Оценка риска кровотечений представляет собой сложную проблему, которую каждый раз необходимо учитывать при назначении антикоагулянтов. Многие факто-

ры риска геморрагических осложнений одновременно являются и факторами риска ишемического инсульта. В 2010 г. была предложена шкала HAS-BLED, которая затем была валидизирована и в настоящее время предлагается для использования в большинстве международных клинических рекомендаций [Pisters R., 2010].

Шкала HAS-BLED включает следующие факторы риска кровотечений:

- ◆ артериальная гипертензия (неконтролируемое систолическое артериальное давления  $\geq 160$  мм рт. ст.);
- ◆ нарушение функции почек;
- ◆ нарушение функции печени;
- ◆ инсульт в анамнезе;
- ◆ кровотечения в анамнезе или предрасположенность к ним;
- ◆ лабильные значения МНО;
- ◆ пожилой возраст;
- ◆ одновременное применение лекарственных препаратов и злоупотребление алкоголем.

Каждый из перечисленных факторов риска оценивается в 1 балл. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED может составлять от 0 до 9. При оценке по шкале HAS-BLED в 3 и более нужна особо тщательная оценка соотношения риска и пользы при назначении антикоагулянтной терапии, хотя сама по себе оценка

Таблица 29.2

Рекомендации ведущих мировых кардиологических сообществ по профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Рекомендации	Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
	CHA2DS2-VASc > 2	CHA2DS2-VASc = 1	CHA2DS2-VASc = 0
ESC 2012	NOAC Варфарин как альтернатива	NOAC	Антикоагулянты не требуются
APHRS 2013	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин)	NOAC (дабигатран/апиксабан) Варфарин/ривароксабан (альтернатива)	Антикоагулянты не требуются
AHA/ACC/HRS 2014	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин)(класс I)	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин) или профилактика может не назначаться или возможно назначение аспирина (класс IIb)	Антикоагулянты не требуются (класс IIa)
NICE 2014	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин)	Женщины: антикоагулянты не требуются Мужчины: возможно назначение пероральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин)	Антикоагулянты не требуются

NOAC — пероральные антикоагулянты, не относящиеся к антагонистам витамина К.

Таблица 29.3

Оценка эффективности пероральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К, по сравнению с варфарином в исследованиях RE-LY, ROCLET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48

[Halt J.I., 2012; Senoo K., 2015; Eikelboom J.W., 2015]

Первичная конечная точка	Вторичные конечные точки		
Инсульт и тромбоэмболии	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт	Летальность от любых причин
Дабигатран 150 мг ОР = 0,66 (95% ДИ 0,53–0,82)	Дабигатран 150 мг ОР = 0,76 (95% ДИ 0,6–0,98)	Дабигатран 150 мг ОР = 0,26 (95% ДИ 0,14–0,49)	Эдоксабан 30 ОШ = 0,87 (95% ДИ 0,79–0,96)
Апиксабан ОШ = 0,79 (95% ДИ 0,66–0,95)	Апиксабан ОШ = 0,92 (95% ДИ 0,74–1,12)	Дабигатран 110 мг ОР = 0,31 (95% ДИ 0,17–0,56)	Апиксабан ОШ = 0,89 (95% ДИ 0,8–0,99)
Эдоксабан 60 ОШ = 0,87 (95% ДИ 0,73–1,04)	Ривароксабан ОШ = 0,94 (95% ДИ 0,75–1,17)	Эдоксабан 30 ОШ = 0,33 (95% ДИ 0,22–0,50)	Ривароксабан ОШ = 0,85 (95% ДИ 0,70–1,02)
Ривароксабан ОШ = 0,88 (95% ДИ 0,75–1,03)	Эдоксабан 60 ОШ = 1,00 (95% ДИ 0,83–1,19)	Апиксабан ОШ = 0,51 (95% ДИ 0,35–0,75)	Дабигатран 150 мг ОР = 0,88 (95% ДИ 0,77–1,00)
Дабигатран 110 мг ОР = 0,91 (95% ДИ 0,74–1,11)	Дабигатран 110 мг ОР = 1,11 (95% ДИ 0,89–1,4)	Эдоксабан 60 ОШ = 0,54 (95% ДИ 0,38–0,77)	Дабигатран 110 мг ОР = 0,91 (95% ДИ 0,748–1,03)
Эдоксабан 30 ОШ = 1,13 (95% ДИ 0,96–1,34)	Эдоксабан 30 ОШ = 1,41 (95% ДИ 1,19–1,67)	Ривароксабан ОШ = 0,59 (95% ДИ 0,37–0,93)	Эдоксабан 60 ОШ = 0,92 (95% ДИ 0,83–1,01)

Примечание: ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены препараты, для которых были получены статистически значимые различия по сравнению с варфарином.

по шкале HAS-BLED не является причиной для отмены антитромботических препаратов.

**Сравнение эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов.** Краткий обзор результатов основных рандомизированных исследований III фазы по применению пероральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К, для профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий представлен в табл. 29.3.

В отношении первичной конечной точки (комбинированный показатель риска инсульта и тромбоэмболий) в исследовании RE-LY и ARISTOTLE [Hohnloser H.S., 2012] была показана более высокая эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день и апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в день или 2,5 мг 2 раза в день (которая применялась у пациентов, подходивших под 2 или более из следующих критериев: возраст больше 80 лет, масса тела меньше 60 кг, сывороточный креатинин выше 1,5 мг/дл) по сравнению с варфарином. Дабигатран 110 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг в сутки (15 мг при клиренсе креатина 30–49 мл/мин) и эдоксабан в дозе 60 мг или 30 мг (у пациентов с СКФ 30–50 мл/мин, массой тела менее

60 кг или одновременно применяющих ингибиторы гликопротеина-Р) оказались не менее эффективными по сравнению с варфарином. Что касается вторичных конечных точек, только для дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день было выявлено статистически значимое снижение риска ишемического инсульта, тогда как назначение эдоксабана 30 мг сопровождалось более высоким риском ишемических инсультов по сравнению с варфарином. Все остальные препараты (ривароксабан 20 мг, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки, эдоксабан 60 мг, апиксабан 5 или 2,5 мг 2 раза в сутки) показали не меньшую эффективность по сравнению с варфарином с точки зрения снижения риска ишемического инсульта. Для всех изученных новых пероральных антикоагулянтов был показан более низкий риск геморрагического инсульта по сравнению с варфарином [Palareti G., 2014]. Для всех новых антикоагулянтов была показана тенденция к снижению летальности от любых причин по сравнению с варфарином, что было связано со снижением риска фатальных кровотечений и тромбоэмболий, однако статистически значимые различия были получены только для эдоксабана в дозе 30 мг в сутки.

Что касается безопасности терапии, в отношении первичной конечной точки (тяжелые кровотечения) были выявлены статистически значимые преимущества дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день ( $OR = 0,8$ , 95% ДИ 0,69–0,93), эдоксабана 30 и 60 мг в сутки и апиксабана 5 мг 2 раза в сутки по сравнению с варфарином. В то же время значимых различий с точки зрения риска тяжелых кровотечений для дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день и ривароксабана 20 мг в день по сравнению с варфарином выявлено не было. При рассмотрении вторичных конечных точек, характеризующих безопасность антикоагулянтной терапии, было показано следующее. Для всех NOAC было показано достоверное снижение риска внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином (ривароксабан 20 мг: ОШ 0,67, 95% ДИ 0,47–0,93; дабигатран 110 мг: ОР 0,31, 95% ДИ 0,2–0,47; дабигатран 150 мг: ОР 0,4, 95% ДИ 0,27–0,6). Для дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день и эдоксабана в дозе 60 мг в сутки был выявлен более высокий риск желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,5, 95% ДИ 1,19–1,89 для дабигатрана и ОШ 1,23, 95% ДИ 1,02–1,5 для эдоксабана). При применении дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день повышения риска желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином выявлено не было. Кроме того, применение дабигатрана в обеих дозировках было связано с увеличением риска инфаркта миокарда по сравнению с варфарином (ОР 1,38 и 1,35 соответственно для доз 150 и 110 мг). Механизмы этого явления пока остаются не ясны.

**Персональный подход к выбору антикоагулянтной терапии.** Таким образом, в исследованиях новые пероральные антикоагулянты показали по крайней мере не меньшую эффективность и безопасность по сравнению с варфарином. Более того, была выявлена тенденция к снижению риска геморрагического инсульта и внутричерепных кровоизлияний при применении NOAC по сравнению с варфарином. Однако каждый из новых антикоагулянтов обладает своими уникальными свойствами, что может влиять на выбор терапии у каждого конкретного пациента. Так, у пациентов с крайне высоким риском инсультов, например при рецидивирующих инсультах на фоне терапии варфарином, можно рассмотреть назначение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день. Но такая терапия характеризуется сходным с варфарином риском массивных кровотечений — в частности, кровотечений из желудочно-кишечного тракта. У пациентов с высоким риском кровотечений (оценка по шкале HAS-BLED 3 и более) выбор можно сделать в пользу

эдоксабана, апиксабана или дабигатрана в дозе 100 мг 2 раза в сутки, так как эти схемы характеризуются меньшим риском геморрагических осложнений. Однако применение эдоксабана в дозе 30 мг связано с большим риском кровотечений. Пациентам, которые предпочитают принимать препарат один раз в день (например, в связи с необходимостью одновременно принимать большое количество препаратов по поводу сопутствующих заболеваний), можно рекомендовать ривароксабан или эдоксабан [Palareti G., 2014; Dempfle C., 2014].

Особую проблему представляют пациенты с хроническими заболеваниями почек, для которых характерен как повышенный риск инсультов, так и высокий риск кровотечений. Уровень выведения через почки значительно варьирует при сравнении NOAC и составляет 80% для дабигатрана, 33% для ривароксабана, 25% для апиксабана и 50% для эдоксабана. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) доза дабигатрана должна быть снижена со 150 до 110 мг 2 раза в день, а при клиренсе креатина менее 30 мл/мин и у пациентов, находящихся на гемодиализе, назначения дабигатрана следует избегать (дабигатран выводится при гемодиализе). У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) дозу ривароксабана следует снизить с 20 до 10 мг в сутки, а при клиренсе креатинина менее 15 мл/ч применение ривароксабана не показано. У пациентов с двумя или более факторами риска повышенной экспозиции апиксабана (масса тела менее 60 кг, возраст более 80 лет, сывороточный креатинин более 1,5 мг/дл) дозу следует снизить с 5 до 2,5 мг 2 раза в сутки. В анализе в подгруппах исследования ARISTOTLE была показана более высокая эффективность апиксабана по сравнению с варфарином в отношении профилактики инсульта и снижения летальности вне зависимости от функции почек. Более того, применение апиксабана по сравнению с варфарином было связано с меньшим риском тяжелых кровотечений вне зависимости от скорости клубочковой фильтрации, а относительное снижение риска тяжелых кровотечений для апиксабана было даже более выраженным при СКФ ниже 50 мл/мин. В то же время в исследовании ROCKET-AF не было выявлено значимых различий между варфарином и ривароксабаном в дозе 15 мг в сутки по частоте инсультов и тяжелых кровотечений [Fox K.A., 2011].

**Нарушения сердечного ритма во время беременности.** В условиях состояния гиперкоагуляции, характерной для беременности, при оценке риска

тромбоземболических осложнений важно оценивать не только известные факторы риска ВТЭ (в частности, возраст старше 35, дегидратация, ожирение, курение, преэклампсия, генетическая и приобретенная тромбофилия т.д.), но и тромботические риски, связанные с состоянием сердечно-сосудистой системы, в том числе дилатацию камер сердца, наличие врожденных или приобретенных пороков сердца, нарушений сердечного ритма. Благодаря успехам в области кардиохирургии все больше пациентов с врожденными пороками сердца достигают детородного возраста и пополняют когорту беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хотя в последние несколько десятилетий отмечается устойчивая тенденция к снижению частоты ревматических пороков сердца, неуклонно возрастает частота выявления ИБС у женщин детородного возраста. Это обусловлено стремлениями к реализации детородной функции в более позднем возрасте, а также увеличением распространенности таких факторов риска, как сахарный диабет, курение, ожирение, артериальная гипертензия. В настоящее время тромботические осложнения являются ведущей причиной материнской смертности. По данным крупного проспективного исследования по исходам беременности с сердечно-сосудистыми заболеваниями (CARPREG), среди 562 беременных (у 75% были врожденные заболевания сердца, а у 25% — приобретенные) было зарегистрировано три летальных исхода и четыре случая эмболического инсульта [Siu S.C., 2001]. Тромбоземболические осложнения представляют основной риск во время беременности у пациенток с заболеваниями сердца. Если частота тромбоземболических осложнений в общей популяции во время беременности составляет 1 на 1000–2000 беременностей, риск тромбозов у пациенток с заболеваниями сердца, по данным исследовании ZAHARA, в которое было включено 2500 пациенток, повышается в 50 раз [Greer I.A., 1999; Drenthen W. et al., 2007].

Во время беременности даже при отсутствии структурных аномалий сердца отмечается тенденция к тахикардии, а также к возникновению наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, однако в основном эти изменения носят доброкачественный характер. Имеющиеся наблюдения также свидетельствуют об увеличении частоты возникновения наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии во время беременности [Tawan M., 1993; Brodsky M., 1992]. Подобные эпизоды желудочковой экстрасистолии бывают нередко ассоциированы с физической нагрузкой и эмоциональным стрессом, т.е. обусловлены катехоламинергически-

ми влияниями, и поддаются терапии бета-блокаторами. По данным Международного регистра пациентов с удлинённым интервалом QT, было выявлено увеличение риска кардиальных осложнений (включая летальные исходы, внезапную остановку сердца, обморочные состояния) в послеродовом периоде, в то время как при беременности физиологическая тахикардия оказывает протективный эффект у этой группы больных [Rashba E.I., 1998]. К счастью, большинство нарушений сердечного ритма во время беременности возникают при отсутствии структурных аномалий сердца и хорошо переносятся. Важным является профилактика синдрома нижней полой вены, в условиях которого происходит сдавление нижней полой вены беременной маткой при положении женщины на спине (это приводит к уменьшению сердечного выброса и возникновению рефлекторной синусовой брадикардии). Женщинам детородного возраста с нарушениями сердечного ритма необходимо рекомендовать катетерную абляцию до планирования беременности. Выраженность AV-блокады у пациенток с нераспознанными врожденными патологиями AV-узла во время беременности может возрастать. Рекомендуется установка временного кардиостимулятора при наличии прогрессирующей симптомной AV-блокады во время беременности или перед родами при наличии бессимптомной AV-блокады. По возможности процедуру следует планировать после 8 недель беременности после завершения органогенеза [Herrey A., 2012].

**Возможности применения антиаритмической терапии во время беременности.** Большинство антиаритмических препаратов во время беременности рассматриваются как относительно безопасные. Наиболее важные исключения составляют фенитоин, амиодарон и атенолол (категория D по FDA). Фенитоин (антиаритмик IB класса) ассоциируется с возникновением тяжелых врожденных аномалий у плода. Применение амиодарона (антиаритмик III класса) связано с возникновением гипотиреоза, задержки роста у плода и преждевременными родами. В связи с этим амиодарон назначается во время беременности только в условиях жизнеугрожающих желудочковых тахикардий. Бета-блокаторы (антиаритмики II класса) в течение многих лет применения доказали свою безопасность во время беременности. Но при использовании атенолола было показано увеличение частоты задержки роста плода, в основном при его применении в I триместре [Lyp G.Y., 1997].

При наличии наджелудочковой тахикардии в первую очередь необходимо попытаться купировать симптомы

при помощи вазо-вагальных проб, что позволяет снизить необходимость в назначении антиаритмиков. Препаратом первого выбора для купирования наджелудочкой тахикардии служит внутривенный аденозин, для которого не было отмечено неблагоприятных влияний на частоту сердечных сокращений у плода. Внутривенного введения верапамила следует избегать в связи с описанными случаями брадикардии у матери и плода, блокад и гипотензии. Для длительной терапии наджелудочковых тахикардий наиболее длительный опыт безопасного применения накоплен для дигоксина, однако этот препарат малоэффективен у пациентов с подобными нарушениями ритма. Кардиоселективный бета-блокатор метопролол не связан с возникновением задержки роста у плода и может рассматриваться в качестве препарата первого выбора у этой группы больных, но назначение бета-блокаторов следует отложить до II триместра беременности. При возникновении стабильной желудочковой тахикардии в условиях кардиомиопатии лечение можно начать со внутривенного введения лидокаина. При ограниченной эффективности такая тактика тем не менее характеризуется высокой безопасностью. Более эффективным может быть внутривенное введение прокаинамида, что также является безопасным при беременности. При возникновении идиопатической желудочковой тахикардии при отсутствии структурных аномалий сердца эффективным может быть внутривенное введение бета-блокаторов. При возникновении любой нестабильной тахиаритмии необходимо помнить о важности стабильного артериального давления для жизнедеятельности плода. Накоплен опыт проведения процедур дефибрилляции во время беременности, который свидетельствует о низкой частоте осложнений. В связи с риском транзиторного дистресса у плода дефибрилляция должна выполняться в условиях мониторинга состояния плода.

**Антикоагулянтная терапия при нарушениях сердечного ритма во время беременности.** Особенно важное значение во время беременности при наличии нарушений сердечного ритма имеет антикоагулянтная терапия. Даже при физиологической беременности риск тромбозов повышается в 6–10 раз. Наличие нарушений сердечного ритма в условиях физиологической гиперкоагуляции во время беременности может существенно увеличить риски кардиоэмболических осложнений. Наличие фибрилляции предсердий во время беременности в условиях дополнительных факторов риска, включая инсульты и тромбоемболические атаки в анамнезе, наличие митрального сте-

ноза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца или явлений сердечной недостаточности требует обязательного применения антикоагулянтов на протяжении всего периода гестации. Препаратами выбора во время беременности являются низкомолекулярные гепарины. Варфарин ассоциируется с тератогенными эффектами, аномалиями ЦНС и геморрагическими осложнениями у плода, в связи с чем его назначение возможно лишь у пациенток с искусственными клапанами сердца и крайне высоким риском тромботических осложнений. В доклинических исследованиях были выявлены тератогенные эффекты новых пероральных антикоагулянтов, в связи с чем беременность была строгим критерием исключения при проведении клинических исследований с использованием этих препаратов. Пациенткам, получающим новые антикоагулянты, в настоящее время рекомендуется переход на низкомолекулярные гепарины еще на этапе планирования беременности.

**Выбор антикоагулянтной терапии при наличии приобретенных пороков сердца и нарушениях сердечного ритма во время беременности**

*Митральный и аортальный стеноз.* Существует два клапанных порока сердца, которые ассоциированы с наибольшим риском тромбоэмболических осложнений как во время беременности, так и вне беременности: митральный стеноз (чаще ревматического характера) и стеноз трикуспидального клапана, который возникает вследствие ревматического поражения или вследствие наличия врожденных аномалий клапанного аппарата. Частота митрального стеноза варьирует от 0,02% в развитых странах до 0,5% в развивающихся странах (например, в Индии). Поражения митрального клапана при ревматической болезни завершаются формированием митрального стеноза или митральной недостаточности. При обоих вариантах этих пороков митрального клапана наблюдается дилатация левого предсердия, что значительно повышает риск трепетания и фибрилляции предсердий. В связи с риском сладжирования крови в предсердиях и развития аритмий многие пациенты уже с умеренной степенью стеноза митрального или трикуспидального клапана даже в условиях синусового ритма получают постоянную пероральную антикоагулянтную терапию. Крайне часто первым проявлением митрального стеноза являются нарушения мозгового кровообращения, связанные со вновь возникшими нарушениями сердечного ритма. При наличии постоянной формы фибрилляции предсер-



дий или пароксизмальных эпизодов фибрилляции/трепетания предсердий постоянная антикоагулянтная терапия показана при любой степени клапанного стеноза. При слабой выраженности стеноза (площадь более 1,6 см<sup>2</sup>) и дилатации левого предсердия (меньше 3,9 см) и при отсутствии нарушений сердечного ритма в анамнезе для тромбопрофилактики возможно изолированное применение аспирина. Во время беременности пациентки, ранее получавшие варфарин, должны быть переведены на терапевтические дозы НМГ, а женщины, получавшие аспирин, должны получать профилактические дозы НМГ.

**Аортальный стеноз.** Другие обструктивные поражения клапанного аппарата сердца, например аортальный стеноз, сами по себе не сопряжены с высоким риском тромбообразования в связи с высокой скоростью кровотока через клапан. При оценке риска тромбозмболических осложнений у пациентов с аортальным стенозом необходимо учитывать выраженность кальцификации и утолщения клапана, а также размер и функцию левого желудочка. При наличии выраженного кальциноза клапана значительной дилатации левого предсердия (больше 6,2 см) и фракции выброса менее 40% во время беременности необходима тромбопрофилактика НМГ, при необходимости — в сочетании с аспирином.

**Митральная недостаточность.** Наиболее частыми причинами митральной недостаточности служат пролапс митрального клапана, миксоматозная дегенерация, дилатация кольца митрального клапана, а также инфекционный эндокардит. Вне зависимости от этиологии при наличии выраженной митральной регургитации создаются условия для дилатации левого предсердия и развития нарушений сердечного ритма, что требует назначения антиромботической профилактики.

**Аортальная недостаточность** часто развивается в условиях дилатации клапанного кольца вследствие аортопатий или заболеваний соединительной ткани, например при синдроме Марфана. Кроме того, аортальная недостаточность может быть проявлением порока аортального клапана (двустворчатый аортальный клапан) или развиться вследствие эндокардита. При решении о назначении тромбопрофилактики у пациентов с аортопатией необходимо взвешивать преимущества антикоагулянтной профилактики и риска диссекции аорты у таких пациентов.

**Ишемическая болезнь сердца.** В последние годы острый коронарный синдром, включая инфаркт миокарда и диссекцию коронарных артерий, становится

все более частой причиной смертей от сердечно-сосудистых причин во время беременности. Вне беременности пациенты с проявлениями ИБС в анамнезе и пациенты, перенесшие вмешательства на коронарных артериях, традиционно получают двойную антиромботитарную терапию: аспирин в сочетании с клопидогрелом. Применение аспирина в дозах до 150 мг в настоящее время признано безопасным на всех сроках беременности. В то же время клопидогрел проникает через плаценту, и описаны лишь единичные случаи его безопасного применения во время беременности [Cuthill J.A. et al., 2005].

**Приобретенные дилатационные кардиомиопатии** в молодом возрасте наиболее часто бывают связаны с вирусными миокардитами, воздействием токсических веществ и лекарственных препаратов, а также с кардиомиопатией беременных. Вне зависимости от этиологического фактора даже небольшое снижение функции левого желудочка грозит дальнейшим прогрессированием сердечной недостаточности во время беременности. В условиях выраженной дилатации левого желудочка или левого предсердия создаются условия для стаза крови в полостях сердца, что повышает тромботические риски. Риск тромбозмболических осложнений в условиях дилатационных кардиомиопатий усугубляется еще и за счет фоновой эндотелиальной дисфункции, характеризующейся снижением антиромботических свойств эндотелия, и повышения адгезивных свойств тромбоцитов. Многие пациенты с дилатационной кардиомиопатией и низкой фракцией выброса (менее 40%) получают постоянную антикоагулянтную терапию варфарином даже при отсутствии других факторов тромботического риска. Пациенткам с дилатационной кардиомиопатией и фракцией выброса менее 40% беременность противопоказана в связи с крайне высоким риском летальных исходов. В случае пролонгирования беременности у таких больных терапия НМГ является обязательной. У пациенток с дилатационной кардиомиопатией и фракцией выброса более 40% во время беременности требуется назначение аспирина в дозах 75 мг в сутки или НМГ.

**Кардиомиопатия, связанная с беременностью,** определяется как идиопатическая кардиомиопатия, проявляющаяся систолической дисфункцией и недостаточностью левого желудочка, которая развивается в течение последнего месяца беременности и в течение 5 месяцев после родов. Это состояние является диагнозом-исключением, при котором должны быть исключены другие причины кардиомиопатии. Кардио-



миопатия, связанная с беременностью, может остро дебютировать с формированием отека легких или проявляться прогрессирующими симптомами сердечной недостаточности. При этой патологии существенно возрастает риск тромбоэмболических осложнений, в связи с чем во время беременности таким пациенткам требуется назначение НМГ, а в послеродовом периоде — переход на непрямые антикоагулянты. Приблизительно у 50% пациенток в течение 6 месяцев наблюдается восстановление функции левого желудочка. Но в течение всего этого времени требуется антикоагулянтная терапия. При планировании последующей беременности необходимо помнить о том, что риск рецидива кардиомиопатии составляет 50% и особенно повышен у пациенток с остаточными нарушениями функции левого желудочка. При персистирующих нарушениях функции левого желудочка и фракции выброса менее 50% беременность считается противопоказанной. Если пациентка настаивает на пролонгировании беременности, на протяжении всего периода гестации показана терапия НМГ. При нормальной функции левого желудочка возможно изолированное применение аспирина.

*Наследственная дилатационная кардиомиопатия* характеризуется дилатацией и дисфункцией как левого, так и правого желудочка и высоким риском нарушений сердечного ритма. Такие пациентки нередко получают постоянную антикоагулянтную терапию варфарином и должны быть переведены на НМГ во время беременности.

*Наследственная гипертрофическая кардиомиопатия* является наиболее частой формой наследственной кардиомиопатии и выявляется с частотой 1 на 500. Это заболевание характеризуется асимметричной гипертрофией преимущественно левого желудочка, реже — правого желудочка. Часто встречается гипертрофия базальных отделов межжелудочковой перегородки, что может вызывать обструкции выходного тракта левого желудочка. Для гипертрофической кардиомиопатии характерны структурные аномалии миокарда, что приводит к систолической и диастолической дисфункции. Диастолическая дисфункция обуславливает формирование дилатации левого предсердия и развитие предсердных аритмий, которые при данной патологии встречаются примерно в 30% случаев. При наличии предсердных аритмий в анамнезе пациентам с гипертрофической кардиомиопатией требуется постоянная терапия варфарином, которая должна быть заменена на НМГ во время беременности.

*Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка* представляет собой редкую врожденную кардиомиопатию, характеризующуюся дилатацией правого желудочка и злокачественными желудочковыми аритмиями (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, внезапная сердечная смерть). Реже развиваются предсердные аритмии. Многим таким пациентам проводится имплантация кардиовертера-дефибриллятора для предотвращения внезапной сердечной смерти. Со временем у таких больных происходит прогрессирующее ремоделирование правого желудочка, развивается его дилатация и дисфункция. При наличии дилатации правого желудочка и пароксизмальных желудочковых нарушений сердечного ритма показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином, которая должна быть заменена на НМГ во время беременности.

**Выбор антикоагулянтной терапии при врожденных пороках сердца и нарушениях сердечного ритма во время беременности**

*Дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки.* Дефекты межпредсердной перегородки представляют собой наиболее частые виды врожденных пороков, которые составляют около 10% в их структуре. В большинстве случаев эти пороки выявляются и корригируются в детстве, однако дефекты межпредсердной перегородки нередко обнаруживаются во взрослом возрасте, особенно во время беременности. При любом виде дефектов межпредсердной перегородки создаются условия для сброса крови слева направо, что приводит к перегрузке правых отделов сердца и дилатации правого предсердия и правого желудочка. В свою очередь, это создает условия для возникновения предсердных аритмий. Беременные с дефектами межпредсердной перегородки при отсутствии аритмий в анамнезе должны получать аспирин в течение беременности, но при наличии указаний на предсердные нарушения ритма сердца во время беременности показано назначение НМГ.

Большинство дефектов межжелудочковой перегородки также выявляется и корригируется в раннем детстве. У взрослых основным последствием этой группы пороков являются предсердные нарушения ритма. При наличии постоянных или персистирующих аритмий такие пациенты должны получать длительную терапию варфарином и требуют перевода на НМГ во время беременности.

*Транспозиция магистральных сосудов.* У пациентов, перенесших коррекцию транспозиции магистральных сосудов, несмотря на восстановление

физиологической направленности кровотока, сохраняются анатомические аномалии. С течением времени у таких больных развивается гипертрофия и дилатация левого желудочка и часто возникают предсердные нарушения ритма. При фракции выброса более 50% во время беременности возможно изолированное назначение аспирина, однако при наличии нарушений сердечного ритма показана терапия НМГ. Все пациентки, получавшие варфарин до беременности, должны быть переведены на НМГ.

*Аномалия Эбштейна* — это врожденный порок развития трикуспидального клапана, при котором он смещается апикально в правый желудочек. В результате происходит «атриализация», уменьшение функционального размера и полости правого желудочка. У большинства пациентов эта аномалия сочетается с открытым овальным окном или мелкими дефектами межпредсердной перегородки. Нередко у таких больных обнаруживаются дополнительные электрофизиологические пути, обуславливающие высокую частоту предсердных нарушений сердечного ритма. При выраженных формах смещения трикуспидального клапана происходит существенное снижение функциональных свойств правого желудочка и развитие рестриктивной кардиомиопатии. Постепенно развивается сердечная недостаточность и выраженная регургитация трикуспидального клапана. В результате формируется синий порок сердца за счет право-левого сброса через ООО или ДМПП. У этой гетерогенной группы больных с разной выраженностью аномалий Эбштейна антикоагулянтная терапия должна каждый раз подбираться индивидуально.

*Кровообращение Фонтена.* Операция Фонтена — это паллиативная операция, производящаяся в условиях некорректируемого дефекта правого желудочка (например, при его атрезии), которая обеспечивает нормальную работу малого круга кровообращения путем создания шунта между легочными артериями и правым предсердием. В условиях кровообращения Фонтена кровь попадает в легочные артерии пассивно за счет отрицательного давления, создаваемого в грудной клетке при дыхании. В результате создаются условия для сладжа крови, что сочетается с характерными аномалиями коагуляции у таких больных (активация агрегации тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция, приобретенная резистентность к протрину С) [Varma С., 2003]. В результате для пациентов с кровообращением Фонтена характерна крайне высокая частота тромбозмболических осложнений — приблизительно у 20% таких больных развивается

бессимптомная ТЭЛА. Большинство пациентов после операции Фонтена получают варфарин в постоянном режиме, часть больных принимают аспирин, однако при планировании беременности у всех больных с кровообращением Фонтена необходимо назначение НМГ.

*Синдром Эйзенменгера* характеризуется цианозом, легочной гипертензией и право-левым сбросом крови. Наиболее частыми причинами этого синдрома служат некорректированные дефекты предсердной и желудочковой перегородки, открытый аортальный проток. Исходно имеет место лево-правый сброс крови, что обуславливает перегрузку легочного кровотока и ремоделирование микрососудов малого круга кровообращения. В результате нарастает сопротивление в легочных артериях, развивается вторичная гипертензия в правом желудочке и формируется сброс справа налево. В условиях право-левого сброса деоксигенированной крови развиваются цианоз и вторичная полицитемия, обуславливающие многогранные нарушения в системе гемостаза, включая эритроцитоз, повышение вязкости крови и дефицит железа. Протромботическое состояние, характеризующееся гиперфибриногенемией в сочетании с подавлением фибринолиза, при синдроме Эйзенменгера сочетается с повышенным риском геморрагических осложнений в связи с тромбоцитопенией вследствие подавления продукции тромбоцитов и их повышенной активации. ТЭЛА развивается у таких больных примерно в трети случаев [Diller С.S., 2007]. Четких рекомендаций по антикоагулянтной терапии у таких больных до сих пор не выработано, но при наличии тромботических осложнений в анамнезе необходима длительная антикоагулянтная терапия. Беременность у таких больных считается абсолютно противопоказанной и ассоциируется с 30–50% материнской смертностью. Шанс на рождение живого ребенка напрямую зависит от сатурации у матери и варьирует от 92% при сатурации более 90% до 12% при сатурации менее 85% [Presbitero Р., 1994]. В случае категорического отказа от прерывания беременности больным с синдромом Эйзенменгера показана терапия НМГ в течение всей беременности.

**Заключение.** Нарушения сердечного ритма в условиях физиологической гиперкоагуляции во время беременности существенно увеличивают риски кардиоэмболических осложнений.

Это является одним из факторов, обуславливающих лидирующее положение тромбозмболических осложнений в структуре материнской смертности.

Наличие фибрилляции предсердий во время беременности в условиях дополнительных факторов риска, включая инсульты и тромбоэмболические атаки в анамнезе, клапанных пороков сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца или явлений сердечной недостаточности требует обязательного применения антикоагулянтов на протяжении всего периода гестации. Наличие генетической и/или приобретенной тромбофилии может многократно повышать риски тромбозов у женщин с нарушением сердечного ритма во время беременности.

## Литература

1. *Albers G.W., Diener H.C., Frison L. et al.* SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial // *JAMA*. — 2005. — V. 293 (6). — P. 690–698.
2. *Amouyel P., Mismetti P., Langkilde L.K. et al.* INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events // *Eur. J. Intern. Med.* — 2009. — V. 20 (1). — P. 63–69.
3. *Bogousslavsky J., Van Melle G., Regli F., Kappenberger L.* Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry // *Neurology*. — 1990. — V. 40 (7). — P. 1046–1050.
4. *Brodsky M., Doria R., Allen B. et al.* New-onset ventricular tachycardia during pregnancy // *Am. Heart J.* — 1992. — V. 123 (4 Pt. 1). — P. 933–941.
5. *Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al.* ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation — developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Europace*. — 2012. — V. 14 (10). — P. 1385–1413.
6. *Cohen H., O'Brien P.* (eds). Disorders of thrombosis and Haemostasis in Pregnancy. — Springer-Verlag, London, 2012.
7. *Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al.* RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — V. 361 (12). — P. 1139–1151.
8. *Cuthill J.A., Young S., Greer I.A., Oldroyd K.* Anaesthetic considerations in a parturient with critical coronary artery disease and a drug-eluting stent presenting for caesarean section // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2005. — V. 14 (2). — P. 167–171.
9. *Dempfle C.E.* Direct oral anticoagulants—pharmacology, drug interactions, and side effects // *Semin. Hematol.* — 2014. — V. 51 (2). — P. 89–97.
10. *Diller G.P., Gatzoulis M.A.* Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease // *Circulation*. — 2007. — V. 115 (8). — P. 1039–1050.
11. *Drenthen W., Pieper P.G., Roos-Hesselink J.W. et al.* ZAHARA Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — V. 49 (24). — P. 2303–2311.
12. *Eikelboom J.W., Weitz J.I.* 'Realworld' use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): Lessons from the Dresden NOAC Registry // *Thromb. Haemost.* — 2015. — V. 113 (6). — P. 1159–1161.
13. *Feinberg W.M., Cornell E.S., Nightingale S.D. et al.* Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators // *Stroke*. — 1997. — V. 28 (6). — P. 1101–1106.
14. *Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al.* Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment // *Eur. Heart J.* — 2011. — V. 32 (19). — P. 2387–2394.
15. *Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A. et al.* Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study) // *Am. J. Cardiol.* — 1994. — V. 74 (3). — P. 236–241.
16. *Greer I.A.* Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues // *Lancet*. — 1999. — V. 353 (9160). — P. 1258–1265.
17. *Haft J.I.* Stroke prevention in atrial fibrillation: impact of novel oral anticoagulants // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2013. — V. 19 (3). — P. 241–248.
18. *Hart R.G., Benavente O., Pearce L.A.* Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis // *Cerebrovasc. Dis.* — 1999. — V. 9 (4). — P. 215–217.
19. *Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — V. 146 (12). — P. 857–867.
20. *Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al.* Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atri-

- al Fibrillation Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — V. 35 (1). — P. 183–187.
21. Heppell R.M., Berkin K.E., McLenachan J.M., Davies J.A. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation // *Heart.* — 1997. — V. 77 (5). — P. 407–411.
  22. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* — 2012. — V. 33 (22). — P. 2821–2830.
  23. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — V. 64 (21). — P. 1–76.
  24. Liao J., Khalid Z., Scallan C. et al. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review // *Stroke.* — 2007. — V. 38 (11). — P. 2935–2940.
  25. Lip G.Y., Beevers M., Churchill D. et al. Effect of atenolol on birth weight // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — V. 79 (10). — P. 1436–1438.
  26. Lip G.Y., Lowe G.D., Rumley A., Dunn F.G. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis // *Am. Heart J.* — 1996. — V. 131 (4). — P. 724–730.
  27. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // *Chest.* — 2010. — V. 137(2). — P. 263–272.
  28. Olsson S.B. Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial // *Lancet.* — 2003. — V. 362 (9397). — P. 1691–1698.
  29. Palareti G. Direct oral anticoagulants and bleeding risk (in comparison to vitamin K antagonists and heparins), and the treatment of bleeding // *Semin. Hematol.* — 2014. — V. 51 (2). — P. 102–111.
  30. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Chest.* — 2010. — V. 138 (5). — P. 1093–1100.
  31. Presbitero P., Somerville J., Stone S. et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus // *Circulation.* — 1994. — V. 89 (6). — P. 2673–2676.
  32. Rashba E.J., Zareba W., Moss A.J. et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators // *Circulation.* — 1998. — V. 97 (5). — P. 451–456.
  33. Senoo K., Lip G.Y. Comparative efficacy and safety of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2015. — V. 41 (2). — P. 146–153.
  34. Siu S.C., Sermer M., Colman J.M. et al. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease // *Circulation.* — 2001. — V. 104 (5). — P. 515–521.
  35. Steffel J., Luscher T.F. Vitamin K antagonists. Ready to be replaced? // *Hamostaseologie.* — 2012. — V. 32 (4). — P. 249–257.
  36. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Stroke.* — 2008. — V. 39 (6). — P. 1901–1910.
  37. Tawam M., Levine J., Mendelson M. et al. Effect of pregnancy on paroxysmal supraventricular tachycardia // *Am. J. Cardiol.* — 1993. — V. 72 (11). — P. 838–840.
  38. Varma C., Warr M.R., Hender A.L. et al. Prevalence of «silent» pulmonary emboli in adults after the Fontan operation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — V. 41 (12). — P. 2252–2258.
  39. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study // *Stroke.* — 1991. — V. 22 (3). — P. 312–318.

В младенческом возрасте развитие тромбозов является достаточно редким явлением, однако представляет собой серьезное, нередко угрожающее жизни осложнение, которое привлекает все большее внимание специалистов по всему миру. В среднем частота тромбозов у новорожденных составляет 2,4 на 1000 [Hoffman et al., 2005], таким образом риск тромбоземболических осложнений у новорожденных наиболее высокий. Основными провоцирующими факторами тромбозов у этой группы пациентов являются установка центральных венозных катетеров, заболевания сердечно-сосудистой системы, полицитемия, асфиксия, сепсис, заболевания почек (например, нефротический синдром, для которого характерна значительная потеря антитромбина III вследствие массивной протеинурии), гемолитико-уремический синдром, сахарный диабет у матери, дегидратация, некротизирующий энтероколит, острый респираторный дистресс-синдром (табл. 30.1) [Nowak-Gottl et al., 2003]. С современных позиций, основной причиной возникновения тромбоза у новорожденных считается взаимодействие наследственных аномалий гемостаза с вышеперечисленными внешними факторами, что приводит к декомпенсации системы гемостаза и возникновению клинически выраженных симптомов. Основными генетическими факторами являются нарушения антикоагулянтной системы (дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S), мутация FV Leiden, протромбина G20210A [Lane et al., 1996; Swarte et al., 2004]. Также описано увеличение протромботической тенденции при гомозиготной гомоцистеи-

нурии, мутации MTHFR C677T, особенно ее гомозиготной формы. Недавно было показано увеличение риска венозных и артериальных тромбозов в педиатрической практике при увеличении концентрации ЛПв [Nowak-Gottl et al., 1999].

Как уже упоминалось, риск тромбозов у новорожденных сравнительно высокий и значительно уменьшается после достижения возраста одного года. Это обусловлено возрастными изменениями гемостаза. У новорожденных концентрация витамин К-зависимых (II, VII, IX, X) и контактных факторов свертывания крови (XII, XI, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена) составляет приблизительно 50% от концентрации этих факторов у взрослых. Уровень этих факторов прогрессивно растет в течение первых нескольких недель жизни, а концентрации, характерные для взрослых людей, достигаются к 6-му месяцу жизни. Уровень витамин К-зависимых антикоагулянтных факторов С и S у новорожденных также снижен, однако концентрация активного протеина S относительно высокая. Это связано с тем, что при сниженном общем уровне антигена протеина S уровень С4b-связывающего белка практически не определяется.

В то время как исследования прокоагулянтной системы свидетельствуют о снижении протромботического потенциала у новорожденных, то же самое нельзя сказать о фибринолитической системе. Снижение плазменного уровня плазминогена, низкая активность плазминогена, увеличение концентрации PAI-1 ответственны за снижение активности фибринолитической системы у новорожденных [Chalmers E.A., 2000].

Таблица 30.1

## Приобретенные факторы риска тромбозов у новорожденных

<b>Патология перинатального периода</b>	Асфиксия Сахарный диабет у матери Полицитемия Неонатальные инфекции
<b>Медицинские вмешательства</b>	Катетеризация пупочной вены Центральные венозные катетеры Оперативные вмешательства Экстракорпоральная мембранная оксигенация
<b>Острые заболевания</b>	Сепсис Патология сердечно-сосудистой системы Некротизирующий энтероколит Респираторный дистресс-синдром Дегидратация Заболевания почек Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
<b>Хронические заболевания</b>	Метаболические расстройства Врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы

Таблица 30.2

## Локализация тромбозов у новорожденных

<b>Венозное русло</b>	<b>Артериальное русло</b>
Почечные вены Воротная вена Печеночные вены Мезентериальные вены Церебральные вены Внутрисердечные тромбозы Легочные вены	Ишемический инсульт Почечные артерии Аорта Внутрисердечные тромбозы Тромбозы артерий конечностей

В настоящее время изучается также вопрос о влиянии материнской тромбофилии на развитие тромбозов у новорожденных. Материнская тромбофилия, по современным представлениям, является доказанным фактором риска таких акушерских осложнений, как ПОНРП, синдром потери плода, преждевременные роды. Морфологической основой этих осложнений является тромбоз спиральных артерий и инфаркты плаценты. С материнской тромбофилией связаны и такие осложнения со стороны плода, как синдром задержки роста плода, преждевременные роды, тромбоэмболический инсульт [Heller et al., 2003]. Таким образом, требуется дальнейшее изучение вопроса о связи материнской тромбофилии, тромботической васкулопатии плацентарного русла и тромбоэмболических осложнений у новорожденных [Leistra-Leistra et al., 2004].

Наиболее часто тромбозы у новорожденных локализуются в почечных, полых и церебральных венах (табл. 30.2). Также сообщается о высокой частоте

тромбозов, связанных с катетерами, тромбозов воротной вены и мезентериальных вен. Среди артериальных тромбозов преобладают ишемические инсульты, связанные с установкой катетеров, тромбозы аорты, бедренных и подключичных артерий. Тяжелым, угрожающим жизни состоянием является фульминантная пурпура, характеризующаяся тромбозами микрососудов дермы и периваскулярными гемorragиями. Эти симптомы обусловлены развитием ДВС-синдрома у новорожденных в ответ на септицемию, при гомозиготном дефиците протеина С или S, гомозиготной мутации FV Leiden.

Клинические симптомы тромбоза глубоких вен включают появление отека и цианоза заинтересованной конечности, шеи или головы в зависимости от локализации тромбоза, появление коллатеральных сосудов. Для тромбозов почечных вен характерна гематурия, тромбоцитопения и увеличение объема живота. Судороги, кома, гемипарез являются ведущими симптомами нарушения мозгового кровообращения.

Помимо стандартных методов исследования системы гемостаза, необходим анализ наследственных факторов риска тромбозов (табл. 30.3). Помимо этого, требуется использование методов, основанных на определении ДНК, т.е. ПЦР-методики по выявлению мутаций FV Leiden, протромбина G20210A, MTHFR C677T. Кроме того, стоит также помнить о том, что причиной тромбоза могут стать такие редкие наследственные факторы, как дисфибриногенемия, гипо-и/или дисплазминогенемия, дефицит кофактора гепарина II, увеличение уровня гликопротеина, богатого гистидином, и другие генетические полиморфизмы. И конечно, у всех новорожденных с тромбозами необходим скрининг на наличие антифосфолипидных антител, так как тромботические осложнения могут быть обусловлены как наличием у ребенка собственных АФА, так и их переносом от матери, причем титр антител у матери коррелирует с их уровнем в крови новорожденного [Tuohy et al., 2005].

Стоит помнить о том, что, во избежание влияния острого тромботического состояния на результаты лабораторных тестов, анализы, основанные на определении плазменных белков, следует проводить не раньше чем через 3–6 мес. после возникновения тромбоза и не ранее чем через 14–30 дней после отмены

непрямых антикоагулянтов. В то же время на результаты анализа генетических мутаций/полиморфизмов состояние в остром периоде тромбоза влияния не оказывает, и эти исследования можно проводить на любом этапе. Возрастные нормы содержания плазменных белков представлены в табл. 30.4.

Крупные исследования, посвященные тактике ведения новорожденных с тромбозами, отсутствуют, поэтому имеющиеся на сегодняшний день рекомендации основаны на данных, полученных для взрослой популяции пациентов с тромбоэмболическими осложнениями, и на результатах нескольких небольших исследований у детей.

В педиатрической практике для лечения острого тромбоза используется НГ, НМГ и тромболитики. Как и у взрослых, использование гепарина и тромболитиков в определенной мере сопряжено с риском геморрагических осложнений, риском острого разрыва тромба и развития ТЭЛА или тромбоэмболического инсульта (вследствие незакрытия овального окна). У детей также было описано развитие самого грозного осложнения гепаринотерапии — гепарин-индуцированной тромбоцитопении типа II. Наиболее часто среди тромболитиков у новорожденных используется t-РА. До получения новых данных тромболитики не

Таблица 30.3

#### Скрининг протромботических факторов риска у новорожденных

Определение белков в плазме крови	Анализ ДНК
Резистентность к APC Активность протеина С Свободный антиген протеина S Активность антитромбина III Фибриноген Плазминоген Фактор VIII, FXII ЛПа Гомоцистеин Антифосфолипидные антитела	FV Leiden Мутация протромбина G20210A MTHFR C677T Другие генетические полиморфизмы

Таблица 30.4

#### Возрастные нормы факторов системы гемостаза (среднее, диапазон)

[Nowak-Gottl et al., 2003]

Фактор	0–30 дней	3 мес.	6 мес.	1–5 лет
Активность PC, %	35 (14–55)	55 (25–82)	60 (38–95)	75 (45–102)
Антиген PC, %	30 (12–50)	50 (22–75)	55 (40–100)	70 (45–98)
Уровень свободного антигена протеина S, %	38 (15–55)	55 (35–92)	77 (45–115)	78 (62–120)
Уровень общего антигена PS, %	35 (14–55)	58 (35–90)	75 (50–110)	85 (60–120)
Антитромбин III, %	52 (30–85)	90 (55–120)	98 (65–126)	101 (85–140)
Плазминоген, %	50 (35–70)	68 (45–95)	87 (65–100)	98 (63–123)



стоит применять одновременно с гепарином [Nowak-Gottl et al., 2003]. Гепарин назначается после отмены тромболитиков. В связи с физиологически сниженной концентрацией плазминогена у новорожденных и в результате ее вторичного снижения из-за целого ряда патологических процессов, возможно уменьшение эффективности тромболитической терапии. Таким образом, помимо протромбинового времени, АЧТВ, D-димера, уровня антитромбина, в мониторинг тромболитической терапии у новорожденных необходимо включать контроль содержания плазминогена. Уровень плазминогена можно скорректировать при помощи свежезамороженной плазмы. Тромболитическая терапия назначается после учета всех возможных противопоказаний, включая хирургические вмешательства в последние 7 дней, тяжелые кровотечения (внутричерепные, легочные, желудочно-кишечные), асфиксию в родах (мозговые повреждения), неконтролируемую артериальную гипертензию и тяжелую тромбоцитопению. В дополнение к тромболитической и антикоагулянтной терапии при фульминантной пурпуре, связанной с гомозиготным дефицитом протеина С или S или мутацией FV Leiden, следует использовать свежезамороженную плазму или по возможности концентрат протеина С.

Что касается вторичной профилактики тромбозов, то дети с гомозиготным дефицитом протеина С, S или антитромбина III при комбинации гетерозиготных мутаций, особенно если тромбоз произошел без внешних факторов риска, должны получать вторичную профилактику тромботических осложнений непрямыми антикоагулянтами. Проспективные исследования по этому вопросу отсутствуют, поэтому до получения более точных данных длительность терапии определяется индивидуально. Дети с венозными тромбозами и одной гомозиготной мутацией (например, FV Leiden) или одной гетерозиготной мутацией (FV Leiden, мутация протромбина G20210A, дефицит протеина С или S, дефицит антитромбина III, повышенный уровень ЛП(а) должны получать варфарин или низкие дозы гепарина в течение 3–6 мес. после тромботического эпизода [Greenway et al., 2004].

В заключение важно отметить, что расширенное исследование системы гемостаза позволяет определить причину осложнения, подобрать адекватную терапию в остром периоде тромбоза, выбрать препарат и определить длительность вторичной профилактики

тромбозов, а также с учетом выявленных аномалий назначать антикоагулянтную профилактику в будущем в ситуациях, сопряженных с высоким риском тромбов (например, при травмах, оперативных вмешательствах, во время беременности).

## Литература

- Chalmers E.A. Neonatal thrombosis // J. Clin. Pathol. — 2000. — V. 53 (6). — P. 419–423.
- Greenway A., Massicotte M.P., Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment // Blood. Rev. — 2004. — V. 18 (2). — P. 75–84.
- Heller C., Nowak-Gottl U. Maternal thrombophilia and neonatal thrombosis // Best Pract. Res. Clin. Haematol. — 2003. — V. 16 (2). — P. 333–345.
- Hoffman R., Brenner B. Thrombophilia related issues in women and children // Semin. Thromb. Hemost. — 2005. — V. 31 (1). — P. 97–103.
- Lane D.A., Mannucci P.M., Bauer K.A. et al. Inherited thrombophilia: Part 1 // J. Thromb. Haemost. — 1996. — V. 76 (5). — P. 651–662.
- Leistra-Leistra M.J., Timmer A., van Spronsen F.J. et al. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: a thrombophilic connection between pregnancy complications and neonatal thrombosis? // Placenta. — 2004. — V. 25 (suppl. A). — P. S102–S105.
- Nowak-Gottl U., Junker R., Hartmeier M. et al. Increased lipoprotein (a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood // Circulation. — 1999. — V. 100 (7). — P. 743–748.
- Nowak-Gottl U., Kosch A., Schlegel N. Neonatal thromboembolism // Semin. Thromb. Hemost. — 2003. — V. 29 (2). — P. 227–234.
- Nowak-Gottl U., Strater R., Heinecke A. et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood // Blood. — 1999. — V. 94 (11). — P. 3678–3682.
- Swarte R., Appel I., Lequin M. et al. Factor II gene (prothrombin G20210A) mutation and neonatal cerebrovenous thrombosis // J. Thromb. Haemost. — 2004. — V. 92 (4). — P. 719–721.
- Tuohy J., Harrison A. Prenatal transfer of anticardiolipin antibodies associated with fatal neonatal aortic thrombosis // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. — 2005. — V. 45 (2). — P. 175–176.

## ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Несмотря на то что тромбофилия представляет собой значительную проблему у пациентов со злокачественными новообразованиями, до последнего времени изучением претромботического (гиперкоагуляционного) состояния при раке в значительной степени пренебрегали или давали только феноменологический подход к проблеме. Отчасти это связано с традиционным подходом к лечению злокачественных опухолей, который заключается в том, что максимум внимания уделяется лечению основного заболевания (т.е. хирургическому вмешательству) и борьбе с метастазами (т.е. лучевой, химио- и гормонотерапии), но не процессу метастазирования. При этом борьба с осложнениями, в частности тромботическими, отходит на второй план, а профилактика этих осложнений чаще всего не проводится вообще. Таким образом, полностью упускается из виду взаимовлияние как опухолевой ткани на систему гемостаза, так и свертывающей системы на рост и распространение новообразования.

Актуальность проблемы тромбгеморрагических осложнений у онкологических больных способствует поиску новых способов эффективной диагностики тромботических состояний и методов профилактики этих осложнений с целью снижения преждевременной смертности этих тяжелых больных. Несмотря на неуклонный рост интереса к исследованию системы гемостаза при различных физиологических и патологических состояниях, что обусловлено высокой частотой тромботических осложнений, остаются малоизученными проблемы изменения системы гемостаза при различных новообразованиях.

Клинически венозный тромбоэмболизм и рак имеют два основных проявления: с одной стороны, тромбоз может быть единственным клиническим симптомом скрыто протекающего рака, с другой — у пациентов с выявленным раком на всех стадиях заболевания может развиваться тромбоз. В клинической онкологии тромботические осложнения относятся к наиболее часто встречающимся паранеопластическим синдромам и проявляются артериальными и венозными тромботическими окклюзиями, мигрирующим тромбофлебитом, эмболией легочной артерии, небактериальным тромбоэндокардитом, парадоксальными кровотечениями, тромботической микроангиопатией [1, 26].

Злокачественные новообразования являются фактором риска развития тромботических осложнений, и наоборот. Однако не у всех раковых пациентов развиваются тромботические осложнения. На фоне злокачественного новообразования тромботические осложнения, такие как тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), часто протекают бессимптомно, однако являются грозными осложнениями.

В США регистрируется порядка 200 тыс. новых случаев тромботических осложнений в год, приблизительно 50 тыс. (25%) умирают на первой неделе, однако только 12% смертей происходит, пока пациент еще находится в клинике [26]. Таким образом, показатели внутрибольничной смерти никоим образом не соотносятся с реальными показателями смертности пациентов со злокачественными новообразованиями

и тромботическими осложнениями. То есть создается некий парадокс, особенно важный для отечественной медицины, при котором врачи-онкологи должны проводить профилактику тромботических осложнений в стационарах как до операции, так и после. Это, несомненно, увеличивает риск развития геморрагических осложнений на операционном этапе, но практически не отражается на послеоперационной летальности больных в хирургическом стационаре, в то время как в позднем послеоперационном периоде летальность снижается в 2–2,5 раза, что никак не отражается на внутрибольничной статистике [1].

К настоящему моменту хорошо известно, что злокачественные новообразования выходят на одно из первых мест в структуре смертности в мире, причем тромботические осложнения, такие как ТЭЛА и ТГВ, являются второй по частоте причиной смерти у пациентов с раком, после инфекционных осложнений.

На настоящий момент проведено множество как ретроспективных, так и проспективных исследований, подтверждающих, что идиопатический тромбоз может быть первым проявлением злокачественного процесса, причем наибольший процент новообразований выявляется в течение первого года после тромботического эпизода, в особенности в течение первых шести месяцев.

Крайне важным является наличие зависимости (пусть и достаточно слабой) степени распространенности первично выявляемого злокачественного процесса от того, предшествовал ли этому тромботический эпизод или нет. Так, получены данные, что процент более распространенных злокачественных заболеваний выше, если в анамнезе есть тромботический эпизод в течение года, по сравнению с пациентами, у которых венозного тромбоземболизма не обнаружено.

Несмотря на очевидные данные о наличии корреляции между тромботическими осложнениями и скрытым раком, крайне остро встает вопрос: нужен ли активный скрининг по выявлению рака у пациентов с идиопатическим ТГВ или ТЭЛА?

На основании крупного популяционного когортного исследования было подтверждено, что раковые пациенты имеют вдвое, а то и втрое больший риск по развитию рецидивирующих тромбозов. *P. Prandoni* установил, что уровень рецидивов тромбоза у раковых пациентов составил 10,3% по сравнению с 4,7% у пациентов, не болеющих раком. Относительный риск рецидивирующего тромбоза у пациентов со злокачественными опухолями составил 1,97 [28].

*R.D. Von* в своем исследовании установил, что риск рецидивирующего тромбоза был 0,013 на каждого пациента в месяц (в группе из 104 раковых пациентов), в то время как в группе пациентов, не страдающих злокачественными заболеваниями, этот показатель был 0,002. Также было показано, что риск рецидива тромботических осложнений значительно возрастает со временем от 17,5% в течение первых двух лет после первого тромботического эпизода до 30,3% в течение 8 лет [9].

Эпидемиологические исследования показывают, что при проведении хирургического этапа лечения частота тромботических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями примерно вдвое превышает таковую у пациентов, перенесших оперативное вмешательство не по поводу рака.

Активная химиотерапия — независимый фактор риска возникновения тромботических осложнений у раковых пациентов. *M.N. Levine* при обследовании 205 пациенток с раком молочной железы обнаружил увеличение втрое тромботических осложнений у женщин, проходящих химиотерапевтическое лечение, по сравнению с пациентками, не получавшими химиотерапию (2,3% против 0,7%). Подобная ассоциация между тромбоземболическими осложнениями и химиотерапией была показана в исследовании, при котором комбинация тамоксифена в сочетании с химиотерапией увеличивает риск осложнений до 9,6%, по сравнению с 1,4% при лечении только тамоксифеном. В другом мультицентровом исследовании было обнаружено, что сочетание тамоксифена с химиотерапией увеличивает риск осложнений с 0,8 до 2,3% для женщин в пременопаузе, и с 2,3 до 8% у женщин в постменопаузе [21].

Лучевая терапия также увеличивает риск тромботических осложнений. В пятилетнем Стокгольмском исследовании после кратковременной дооперационной лучевой терапии при ректальном раке было показано значительное увеличение риска тромботических осложнений в течение 4 месяцев после оперативного лечения: 7,5% по сравнению с 3,6% у пациентов, не получавших лучевую терапию (относительный риск 2). Подобные данные были сообщены *Goldberg*, но исследование было ограничено первыми 30 сутками.

Кроме того, для проведения полихимиотерапии, как правило, возникает необходимость катетеризации периферических или центральных вен. Было описано, что при постановке подключичного катетера тромботические осложнения выявляются в 0,3–14%, при постановке периферических катетеров процент значительно увеличивается — до 4,5–26%.

Таким образом, тромбозы вен и артерий, тромбоэмболии, хронический синдром диссеминированного или локального внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) являются грозными осложнениями у онкологических больных [2, 14, 15]. Клинически венозный тромбоэмболизм и рак имеют два основных проявления: с одной стороны, тромбоз может быть единственным клиническим симптомом скрыто протекающего рака, с другой — у пациентов с выявленным раком на всех стадиях заболевания может развиваться тромбоз. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что у больных онкологическими заболеваниями тромбозы и тромбоэмболии возникают значительно чаще, о чем свидетельствуют современные многоцентровые исследования [2, 26].

Немаловажным аспектом является также частота рецидива тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями. Причем рецидив тромбоза происходит на фоне интенсивной противотромботической терапии и, как правило, носит фатальный характер.

Можно выделить три категории факторов риска развития тромбофилии у больных злокачественными новообразованиями. Первую категорию такого рода факторов мы обозначаем как «специфические опухоль-зависимые», вторую — как «общепатологические факторы риска», третью — как «терапия-зависимые» факторы риска.

Патогенез тромбофилии у онкологических пациентов включает факторы, связанные с ответом на опухоль (воспаление, острофазовая реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения), а также специфические факторы, обусловленные самими опухолевыми клетками и связанными с опухолью макрофагами. А именно: прокоагулянтная и фибринолитическая активность раковых клеток, их взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами и эндотелием, неоангиогенез, лечебные мероприятия (химиотерапия, гормонотерапия). Опухолевые клетки активируют коагуляционную систему или систему фибринолиза, создавая условия для дальнейшего своего распространения, стимуляции ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что, в свою очередь, способствует метастазированию [2, 10, 15].

Большое значение имеет сочетание с генетическими формами тромбофилии и циркуляцией АФА, чаще всего выявляются: мутация FV Leiden, гипергомоцистемия (MTHFR C677T), полиморфизм PAI-1 G4/G5, полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов, дефицит АТ III [2]. На настоящий момент недостаточно

данных как о частоте генетических форм тромбофилии у онкологических больных, так и клинических проявлениях при их наличии. Из наших наблюдений можно сделать вывод, что наличие генетической тромбофилии, особенно мутации MTHFR, может быть серьезным фактором, провоцирующим клинически выраженные тромботические осложнения, а особенно скрытые тромбозы, которые выявляются как патологоанатомические находки в 3–4 раза чаще [1, 2]. Вне всякого сомнения, при наличии генетических форм тромбофилии патогенез тромботических осложнений обусловлен в основном истощением противосвертывающей системы. На основании данных других авторов и собственных наблюдений мы можем рекомендовать при наличии мутации MTHFR включение в терапевтическую схему фолиевой кислоты и витаминов группы В. Также при наличии мультигенных форм тромбофилии мы можем рекомендовать перманентную антикоагулянтную терапию под контролем маркеров тромбофилии: D-димера, ТАТ и PF4 [1, 2, 4].

Наличие тромбофилии, которая является абсолютным показанием к проведению противотромботической профилактики при выполнении оперативного вмешательства, позволило обосновать проведение профилактики тромботических осложнений всем пациентам с тромбозами в анамнезе в случае выполнения онкогинекологической операции [4].

Наличие злокачественного новообразования является постоянным фактором риска рецидивирующего тромбоза, не говоря уже о других тромботических осложнениях. Обнаружено, что факторами риска по тромботическим осложнениям являются возраст более 60 лет, повышенный вес, тромботические осложнения в анамнезе. Различные режимы терапии, безусловно, оказывают влияние на частоту тромботических осложнений. Оперативное вмешательство и последующая иммобилизация, химиотерапия, лучевая терапия, постановка венозного катетера увеличивают риск развития тромботических осложнений [2, 11, 13, 21, 23].

Крайне важным в патогенезе тромбофилии при злокачественных новообразованиях является ятрогенное влияние гормональной терапии, а также химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований. Применяемые агрессивные методы лечения опухолей оказывают разнообразное влияние на систему гемостаза. На сегодняшний момент нет никаких сомнений, что химио-, лучевая и гормональная терапия способствуют поддержанию и усилению тромбофилического состояния и, соответственно,

возникновению тромбгеморрагических осложнений [3, 6, 14, 27]. Однако патогенез такого рода ятрогенной тромбофилии до конца не ясен. Это связано с тем, что в формирование тромбофилического состояния вовлечено значительное число факторов: начиная от хирургического этапа лечения и связанной с этим иммобилизации и заканчивая наличием венозного катетера, который устанавливают на длительный срок [23].

Безусловно, вопросы механизмов действия химиотерапевтических препаратов и их тромбогенных эффектов требуют дальнейшего изучения. Однако особо следует отметить, что выявить каузальную роль и оценить степень риска для каждого отдельного препарата — довольно сложная задача, поскольку при этом одновременно присутствуют множественные «компрометирующие» исследование факторы, включая возраст, тип и стадию распространения опухоли, одновременное применение нескольких химиопрепаратов.

Оперативное лечение является основным для большинства онкологических больных, причем, соблюдая принцип максимальной радикальности операции, пациенты переносят значительные вмешательства, требующие, кроме того, еще и длительной иммобилизации в послеоперационном периоде, что ведет к увеличению частоты тромботических осложнений. По нашим данным, до оперативного вмешательства доля субкомпенсированного ДВС-синдрома в зависимости от локализации и степени распространенности опухоли составляет 18,5–50%. После оперативного вмешательства доля субкомпенсированного ДВС-синдрома значительно возрастает, также обнаруживаются признаки декомпенсированного ДВС-синдрома, доля таких пациенток 52–75% [2, 4]. При проведении химиотерапии и лучевой терапии признаки тромбофилии и ДВС-синдрома обнаружены у 90% пациенток. Во время проведения курсов у 8% отмечено развитие тромбгеморрагических осложнений. Обнаружено, что у 19% пациенток с раком тела матки и шейки матки при проведении лучевой терапии концентрация комплексов ТАТ, D-димера, F1+2 значительно выше нормальных значений и не имеет тенденции к спонтанной нормализации без специфической антикоагулянтной терапии (низкомолекулярный гепарин — фраксипарин). У 15,6% обнаружена коагулопатия потребления во время курсов лучевой терапии [3, 27].

Таким образом, приведенные данные эпидемиологических исследований позволяют утверждать, что на всех этапах ведения пациентов со злокачественными новообразованиями необходимо проводить контроль

и специфическую профилактику тромботических осложнений.

Как уже говорилось выше, механизмы запуска свертывания крови у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, включают общие факторы, связанные с ответом хозяина на опухоль (воспаление, острофазовая реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения), и более определенные факторы, такие как непосредственно эффекты опухолевых клеток, и связанными опухолью макрофагами: прокоагулянтная, фибринолитическая активность раковой клетки, взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами, эндотелием, неоангиогенез, лечебные мероприятия (химиотерапия, гормонотерапия) [2, 10, 14, 15].

С другой стороны, опухолевая клетка активирует коагуляционную систему или систему фибринолиза с целью дальнейшего распространения, обеспечения максимального ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что, в свою очередь, способствует метастазированию. Основная роль при этом принадлежит высвобождению прокоагулянтов и цитокинов из опухолевых клеток. Также отмечается повреждение эндотелия, уменьшение активности ингибиторов коагуляции и активаторов фибринолиза.

В основе патогенеза гемостазиологической паранеоплазии лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывания крови, что обеспечивается [2, 15]:

- 1) нарушением структурной целостности и функциональной стабильности сосудистого эндотелия опухолевыми клетками и цитокинами;
- 2) активацией тромбоцитов опухолевыми клетками, приводящей к их повышенной адгезии и агрегации;
- 3) синтезом прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками;
- 4) прокоагулянтной активностью опухоль-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови.

Раковая клетка может инициировать коагуляцию непосредственно через взаимодействие с тромбоцитами и/или системами коагуляции и фибринолиза, чтобы генерировать тромбин, или косвенно, стимулируя мононуклеарные клетки, что ведет к синтезу различных прокоагулянтов. Запуск свертывания может рассматриваться как особый тип воспалительной реакции на стимулы типа повреждения стенки сосуда, или внутрисосудистой агрегации раковых клеток, или поступления клеток опухоли в кровоток. Увеличение

прокоагулянтной активности, присутствие всех компонентов системы коагуляции локально в области расположения опухоли и уменьшенная деятельность противосвертывающей системы ведут к гиперкоагуляции как результату злокачественного развития [2, 10].

Состояние гиперкоагуляции при раке обусловлено комплексом взаимодействий опухолевых клеток и их продуктов с клетками организма. Опухолевые клетки могут напрямую активировать коагуляционный каскад, что ведет к тромбозам, или проявлять прокоагулянтные свойства, или ингибировать антикоагулянтную систему эндотелия, тромбоцитов, моноцитов, макрофагов (рис. 31.1).

Действие сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) также регулирует прокоагулянтную активность TF, что ведет к развитию системной гиперкоагуляции, свойственной многим раковым пациентам.

Таким образом, общепатологический смысл нарушений в системе гемостаза, чаще по типу развития ДВС-синдрома из-за избыточной активации систем коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза, со сто-

роны организма состоит в ограничении распространения опухоли, а со стороны опухоли — в увеличении метастатического потенциала и создании условий для максимально быстрого роста (рис. 31.2).

Опухолевые клетки экспрессируют: а) раковые прокоагулянты, активирующие каскад свертывания: TF — тканевой фактор, CP — цистеиновая протеаза; б) активаторы и ингибиторы фибринолиза, а также их рецепторы: u-PA — урокиназный активатор плазминогена, t-PA — тканевой активатор плазминогена, PAI — ингибитор активатора плазминогена, u-PAR — рецепторы урокиназного активатора плазминогена; в) цитокины, взаимодействующие с эндотелием и путем его повреждения активирующие прокоагулянтные свойства эндотелиоцитов: IL-1 — интерлейкин-1, TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста. Кроме того, опухолевые клетки напрямую взаимодействуют с клетками крови: тромбоцитами, эндотелием, моноцитами.

Таким образом, тромбофилическое состояние и ДВС-синдром, развивающиеся при наличии новообразования, имеют сложный многокомпонентный



Рис. 31.1. Тромботические осложнения в условиях опухолевого роста

патогенез. Однако принципиально важным является тот факт, что тромбофилическое состояние не просто сопутствующий злокачественному новообразованию процесс, как, например, сдавление окружающих органов опухолевыми массами, обуславливающее ишемию этих органов или интоксикацию организма при развитии опухолевого процесса, а имеет глубокий общепатологический смысл. Активируя систему гемостаза и являясь причиной развития ДВС-синдрома, для опухолевой ткани создаются условия для роста за счет опухолевого ангиогенеза и распространения за счет метастазирования раковых клеток. Таким образом, контроль за состоянием системы гемостаза и меры, направленные на профилактику тромбофилии, являются не профилактикой тромбеморрагических осложнений у онкологических больных, а лечением основного заболевания за счет блокирования путей роста (ангиогенеза) и метастазирования опухоли [1, 2]!

Процессы опухолевого роста и развития тесно связаны между собой, соответственно, не менее тесная связь существует и с процессом воспаления. Ак-

тивация свертывающей системы крови в ответ на воспаление, обусловленное наличием опухоли, служит защитным механизмом, направленным на ограничение участка повреждения тканей и предупреждение дальнейшего распространения патогенного фактора в организме. В случае системного воспаления этот механизм теряет свое адаптивное значение. В настоящее время под системным воспалительным ответом организма понимают нарушение гомеостаза между процессами воспаления, коагуляции и фибринолиза.

При синдроме системного воспалительного ответа наблюдаются признаки активации как внешнего, так и контактного пути коагуляции. Это проявляется в снижении уровня фактора XII и прекалликреина в плазме. Так, эндотоксин и провоспалительные цитокины активируют фактор XII как непосредственно, так и путем обнажения коллагеновых структур, а также активируют калликреиновую систему. Однако установлено, что активация свертывающей системы крови во время сепсиса управляется в основном через внешний путь, опосредованный тканевым фактором.

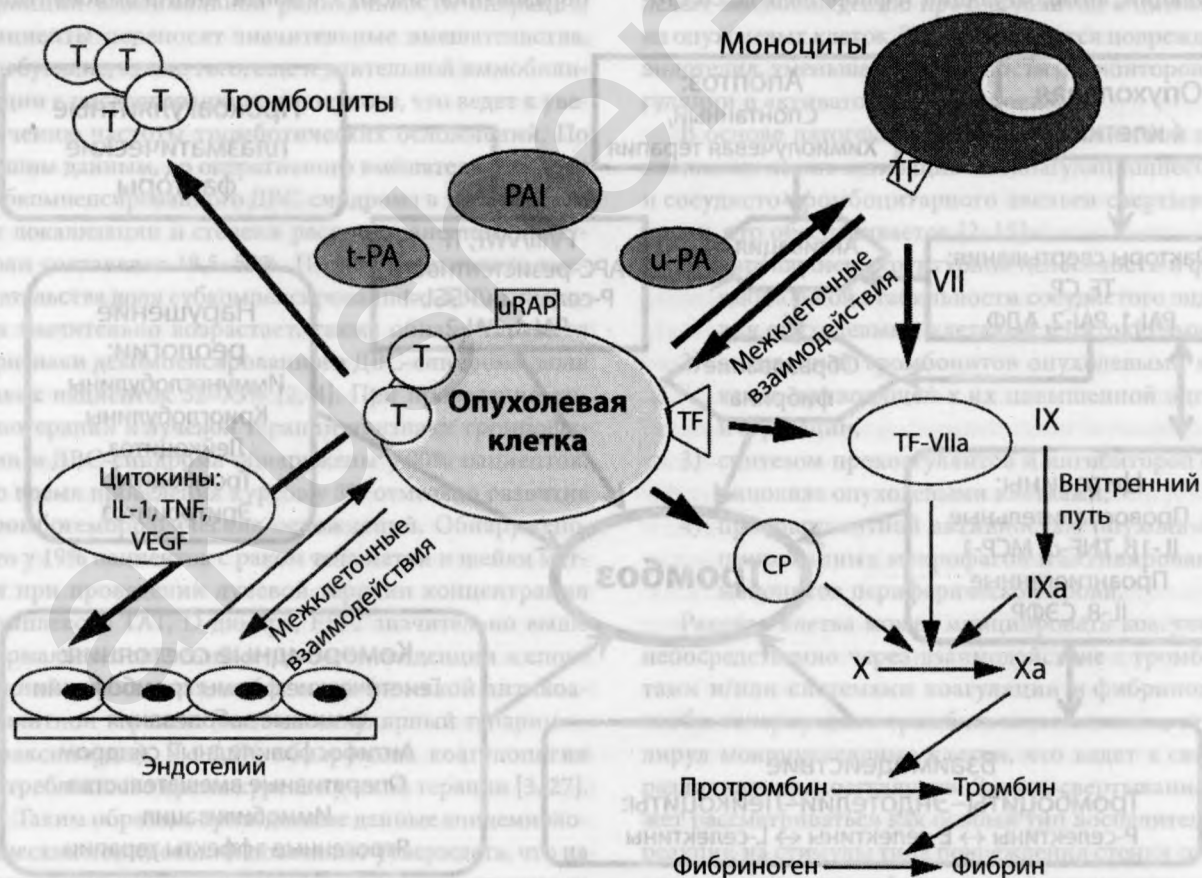


Рис. 31.2. Взаимодействие опухолевых клеток с системой гемостаза (Falanga, Rickles, Макацария, Воробьев)



Антитела к TF или фактору VII/VIIa либо лечение с помощью TFPI предупреждают активацию обоих путей свертывания у обезьян с эндотоксинемией и сепсисом, в то время как антитела к фактору XII не вызывают такого эффекта [1, 2].

Источники TF могут различаться в зависимости от патогенеза воспалительного процесса. При новообразованиях одним из основных источников TF является сама опухолевая ткань, равно как и CP. Установлено, что многие виды опухолей продуцируют и выделяют в кровь большое количество TF, а также особых «раковых прокоагулянтов», обладающих способностью активировать как фактор VII, так и фактор X [2].

Собственно, само диссеминированное внутрисосудистое свертывание при злокачественных опухолях запускается активацией свертывания крови протеазами, ассоциированными с клетками опухоли, с контактной продукцией и поступлением в кровь тканевого тромбопластина. Ряд опухолей вырабатывает серинпротеазу, которая, высвобождаясь в кровоток, повреждает сосудистый эндотелий, и таким образом коллаген, наряду с другими субстанциями,

может вступать в контакт с кровью и активировать внутренний механизм активации свертывания крови и напрямую тромбоциты.

Патогенез тромбофилии у больных злокачественными новообразованиями имеет проявления на всех уровнях взаимодействия организм—раковая опухоль. В предыдущей главе рассмотрен патогенез тромбофилии на организменном уровне, с точки зрения общей патологии опухолевого роста. На органном уровне патогенез тромбофилии у больных злокачественными новообразованиями может быть представлен в виде модификации триады Вирхова, т.е. имеют значение не только молекулярные взаимодействия внутри системы гемостаза, но и в целом опухоль как орган вносит значительный вклад в нарушение функционирования системы свертывания крови. На рис. 31.3 представлена принципиальная схема патогенеза тромбофилии у онкологических больных в модификации триады Вирхова.

На молекулярном уровне практически не существует звена системы гемостаза, на который опухолевая клетка не оказывала бы влияния, причем это

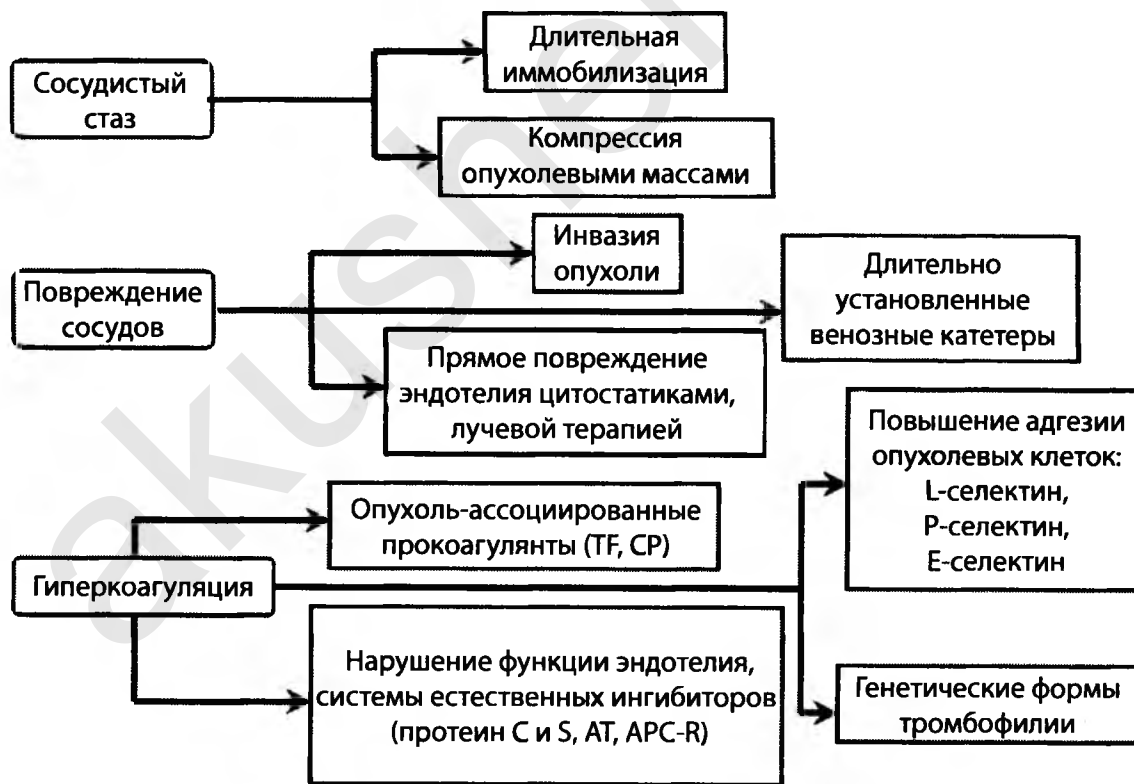


Рис. 31.3. Патогенез тромбофилии у онкологических больных (модификация триады Вирхова)

влияние направлено именно на активацию системы гемостаза.

В ряде исследований была отмечена прокоагулянтная активность мононуклеарных фагоцитов, которые наряду с опухолевыми клетками играют важную роль в активации коагуляции крови и в осаждении фибрина на поверхности опухолевой ткани.

В ответ на сосудистое повреждение тромбоциты адгезируют к субэндотелиальным структурам, образуя тромбоцитарный сгусток, представляя мембранную поверхность, которая поддерживает генерацию тромбина и фибрина. В некоторых случаях нейтрофилы и моноциты также ассоциируются с тромбоцитарными агрегатами в области повреждения. *In vitro* тромбоциты связываются с миелоидными клетками и некоторыми лимфоцитами, но только после активации агонистами, такими как тромбин. Для активации тромбоцитов необходимо наличие P-селектина, который мобилизуется из  $\alpha$ -гранул на клеточную поверхность, где он опосредует контакт клетка—клетка при связывании с PSGL-1 на лейкоцитарной поверхности. Агонисты нейтрофилов вызывают «роллинг» лейкоцитов и прочную связь их с поверхностью тромбоцитов. В некоторых случаях «роллинг» лейкоцитов спонтанно задерживается, подтверждая тем самым, что активированные тромбоциты могут экспрессировать сигнальные молекулы, которые активируют нейтрофилы. Тромбоцит-лейкоцитарные взаимодействия также включают этапы связывания, активации и окончательной прочной адгезии.

Однако лейкоциты также могут доставлять тромбоциты в область воспаления, осуществляя механизм высвобождения тромбоцитарного фактора 4 (TF4),

тромбоцитарного фактора роста и др. тромбоцитарных хемокинов. Адгезия активированных тромбоцитов к лейкоцитам повышает секрецию цитокинов, ТФ или других медиаторов лейкоцита. Такие взаимодействия могут как усиливать воспаление, так и активировать систему гемостаза.

Мононуклеарные фагоциты лимфоретикулярного инфильтрата опухолей могут влиять на гемостаз путем выработки веществ с прокоагулянтной активностью в ответ на различные воздействия, при этом экспрессируемый уровень прокоагулянтной активности существенно выше, чем у периферических мононуклеарных фагоцитов. В частности, при раке активированные моноциты продуцируют тканевой тромбопластин (ТФ), частично активированный фактор VII, факторы X, IX, II, запуская таким образом один из альтернативных путей активации процесса свертывания крови. Особенно велико значение гемокоагуляции мононуклеарного генеза в тканях, где они формируют клеточно-фибриновый вал вокруг очагов воспаления, деструкции или опухолевого роста, что делает указанный барьер менее проницаемым для микроорганизмов и токсинов. Второй такой барьер формируется уже в результате развития ДВС и блокады микроциркуляции в пораженном органе (локальный ДВС-синдром). Таким образом, злокачественная опухоль, являясь, с одной стороны, источником гиперпродукции тромбопластических веществ, «запускает» ДВС-синдром, а с другой — способствует оседанию окутанных фибрином опухолевых клеток в микроциркуляторном русле и возникновению метастазов.

Связанные опухолью макрофаги являются источником как прокоагулянтной, так и фибринолитиче-

Таблица 31.1

Роль системы гемостаза в росте и прогрессировании злокачественного новообразования

Компонент системы гемостаза	Механизм	Патогенетический эффект
Тканевой фактор (ТФ, TF)	Активация коагуляции в комплексе ТФ/VIIa Увеличение экспрессии СФРЭ	Стимуляция ангиогенеза, увеличение сосудистой проницаемости, образование фибринового матрикса вокруг опухолевых клеток, ингибция апоптоза
Комплекс ТФ/VIIa	Активация экспрессии СЭФР, СФРЭ-Р, ФРФ, ММР-2, активация тромбоцитов	Активация пролиферации, хемоаттрактантные свойства, активация протеолиза
Комплекс ТФ/VIIa/Xa	Образование тромбина, фибрина	Образование фибринового матрикса вокруг опухолевых клеток — стимуляция ангиогенеза, дополнительное увеличение экспрессии ТФ
u-PA, t-PA, PAI-1, PAI-2	Активация протеолиза, фибринолиза	Активация пролиферации, увеличение сосудистой проницаемости, стимуляция ангиогенеза
Тромбоциты	Высвобождение факторов роста, экспрессия P-селектина, защита от NK-клеток	Активация пролиферации эндотелия, стимуляция адгезии и агрегации, ингибирование апоптоза

ской активности, что может способствовать распаду фибрина и компонентов внеклеточного матрикса на поверхности опухолевой клетки.

Помимо активации нормальными физиологическими агонистами тромбоциты могут активироваться иммуноглобулинами в патологических условиях.

При раке наблюдалось значительное повышение экспрессии активированного протеина С, связанного с моноцитами, и моноцитарного CD16, а также значительное повышение D-димера и уменьшение уровня антитромбина. Уровень D-димера коррелировал с уровнем моноцитарного APC, но не TF. APC связывается с моноцитами и ингибирует синтез цитокинов моноцитами (табл. 31.1).

Многие заболевания могут усугублять течение опухолевого процесса и дополнительно стимулировать систему гемостаза, что может приводить к тромбоемболическим состояниям или коагулопатии потребления. К основным заболеваниям, в значительной степени ухудшающим прогноз течения злокачественного процесса и повышающим риск развития тромбгеморрагических осложнений, относят:

- 1) сердечно-сосудистые заболевания — ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, атеросклероз;
- 2) патология сосудов — системные заболевания, поражающие преимущественно сосудистое русло, сахарный диабет;
- 3) системные заболевания соединительной ткани;
- 4) болезни печени и почек;
- 5) эндокринные заболевания.

Наиболее тромбогенным коморбидным состоянием является АФС и генетические формы тромбофилии (рис. 31.4).

Генерация тромбина и формирование фибрина постоянно обнаруживаются у раковых пациентов, эти процессы приводят к увеличению риска тромбоемболических осложнений. Более важно, что формирование фибрина вовлечено в процессы роста опухоли и метастазирования. Активация свертывания крови при раке — сложный феномен, включающий множество компонентов системы коагуляции и многочисленные взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками крови, включая тромбоциты, моноциты, эндотелиальные клетки.

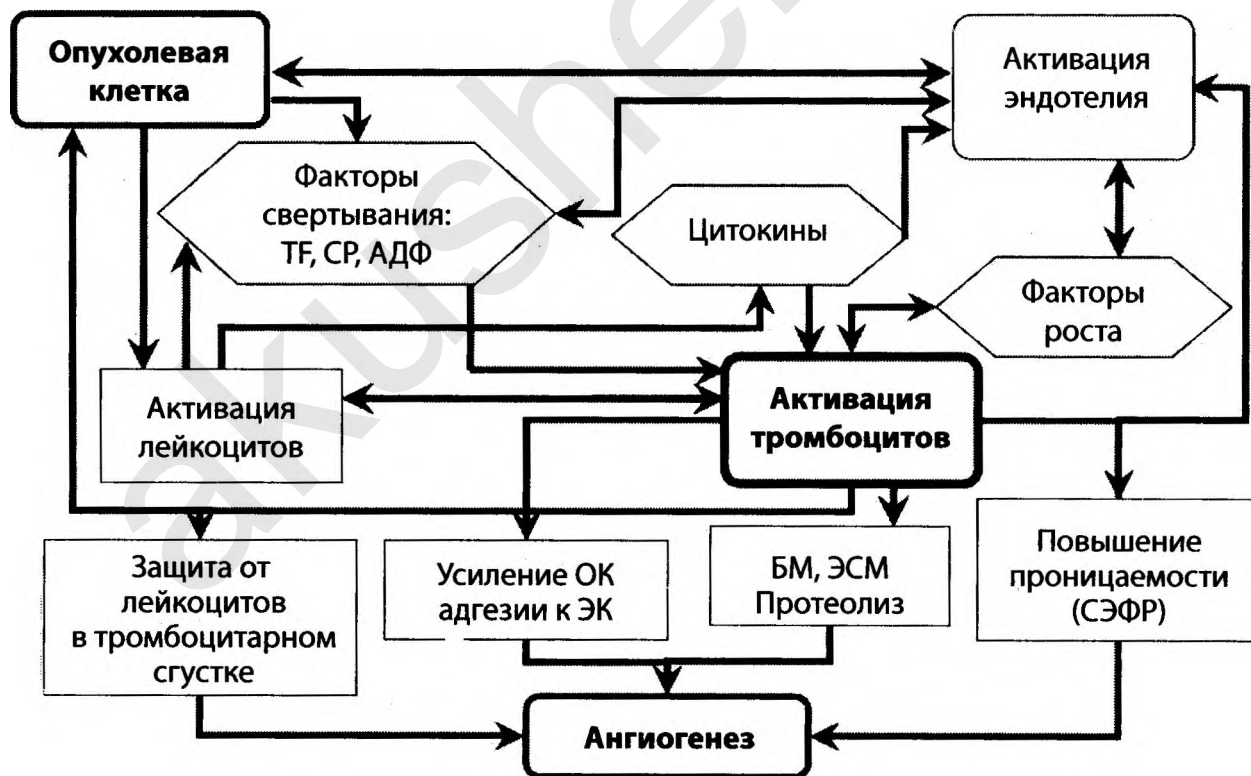


Рис. 31.4. Схема опухолевого ангиогенеза

Ангиогенез обуславливает образование комплексов кровеносных сосудов, которые являются аберрантными и имеют извращенную реологию. Фактически поток в таких сосудах может изменяться не только по величине, но также и по направлению.

Заживление раны, образование стромы опухоли и воспаление являются процессами, сопровождаемыми образованием фибрина и продуктов деградации фибрина (FDP). Образование фибрина и FDP стимулирует различные типы ответов сосудистых клеток, направленных на возвращение тканей к нормальному физиологическому состоянию. Ангиогенез требуется для роста и метастазирования злокачественных опухолей. Ангиогенез управляется разнообразными факторами, включая СФРЭ и антиангиогенный тромбоспондин. Была обнаружена связь между уровнем ТГ и ангиогенной активностью, а также с уровнем СФРЭ.

Многочисленные доклинические и клинические исследования показали зависимость роста опухоли от процесса ангиогенеза. Активация коагуляционного каскада зачастую обнаруживается у пациентов с раковыми опухолями. Тромбоциты принимают участие в опухоль-индуцированном ангиогенезе, это утверждение основано на тех фактах, что тромбоциты богаты стимуляторами и ингибиторами ангиогенеза и взаимодействуют с эндотелием. Антитромботическое состояние эндотелия нарушается стимулами, исходящими от опухолевых клеток.

С точки зрения биологии, опухоли, местные явления в пределах опухоли и на ее поверхности, а также внешних кровеносных сосудах имеют главное значение. Формирование фибрина вызвано ТГ, который активирует коагуляционный каскад, активируя фактор X, преобразование протромбина в тромбин и затем фибриногена в фибрин, а также стабилизацию фибрина. Фибрин — механическая поддержка для опухоли, способствует ее росту. Осаждение фибрина на поверхности опухоли является барьером для иммунной системы. Фибрин облегчает ангиогенез. Иммунохимический анализ показал наличие обильной сети капилляров на местах, богатых отложениями фибрина. Фибриноген создает условия для метастазирования. Фибриновая сеть представляет собой временный матрикс, который обеспечивает ревазуляризацию поврежденной ткани. Образование фибрина является результатом активации свертывания крови, которая сопровождается такими процессами, как тромбоз, рост опухоли, воспаление, и играет при этом существенную роль в патологическом ответе тканей. Вслед за повреждением тканей происходит экстравазация

фибриногена из кровеносных сосудов в экстравакулярное пространство с образованием фибринового матрикса. Воспалительные и эндотелиальные клетки мигрируют в такой матрикс и стимулируют процессы репарации. Отложения фибрина вокруг опухоли имеют определенные функции, главным образом осаждение фибрина является основой формирования начальной структуры опухоли. Во-вторых, через какое-то время гель фибрина преобразовывается в зрелую васкуляризованную соединительную ткань путем активации ангиогенеза. В-третьих, фибрин имеет существенное влияние на воспалительную инфильтрацию опухоли, заключающееся в регулировании формирования стромы и защиты опухоли от иммунной системы.

Образование стромы вокруг опухоли является ключевым моментом в развитии кровоснабжающей ее сосудистой сети. Экстравазация фибриногена из поврежденных сосудов также возможна в процессе развития опухоли. Экстравакулярный плазменный фибриноген и фибронектин плазмы через коагуляционные эффекты инициируют образование опухолевыми клетками тканевого фактора, а в результате — фибриновой сети. Этот фибриновый матрикс стимулирует миграцию воспалительных клеток, тромбоцитов и эндотелиальных клеток, что поддерживает васкуляризацию. Факторы ангиогенеза (например, СФРЭ) экспрессируются в поврежденных тканях и опухолевых клетках. Развитие сосудистой сети, питающей опухоль, требует взаимодействия между эндотелиальными клетками, воспалительными клетками, фибробластами, протеазами, факторами ангиогенеза и временным (провизорным) фибриновым матриксом. Таким образом, «окружение» раневой ткани и развивающейся опухоли имеет схожую природу и поддерживает процесс ангиогенеза.

Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным соединительнотканым компонентам осуществляется за счет взаимодействия гликопротеиновых рецепторов (GP) тромбоцитов с коллагеном субэндотелиального матрикса или с другими реактивными адгезивными протеинами, включающими vWF, фибриноген, фибронектин, ламинин, витронектин и тромбоспондин.

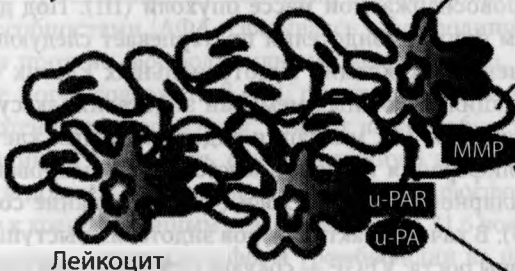
Рецептором фибриногена на тромбоците является интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$ . Для взаимодействия с фибриногеном тромбоциты должны быть активированы тромбином, АДФ, адреналином или коллагеном. Эти вещества выбрасываются в значительных количествах при повреждении сосудистой стенки и, связываясь со специфическими рецепторами на поверхности тромбоцитов,

## ОПУХОЛЬ

### 1) Пул опухолевых клеток

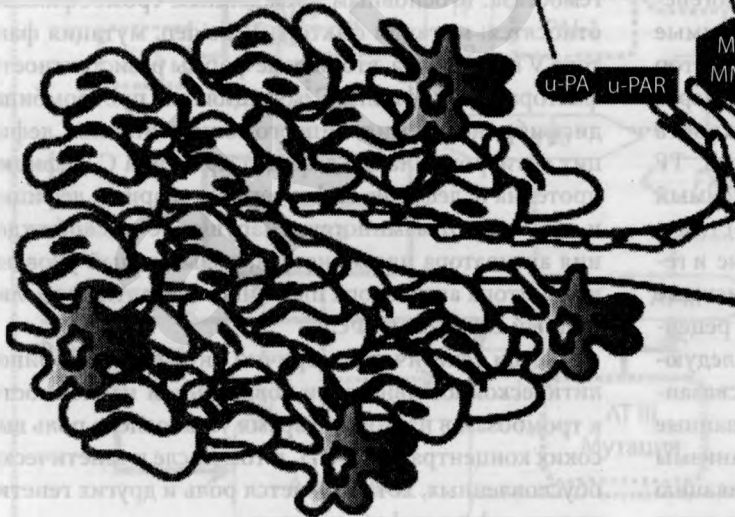


### 2) Неваскуляризированная опухолевая ткань, ишемия



Инвазия опухолевых клеток

### 3) Васкуляризированная опухолевая ткань



## ЭНДОТЕЛИЙ

### 1) Активация эндотелия

IFN, IL, TNF- $\alpha$

СЭФР, ФРФ, ФРТ, ПФР

### 2) Дегенерация базальной мембраны эндотелия, экссудация фибрина



### 3) Миграция и пролиферация эндотелия

### 4) Образование капилляров

### 5) Образование сосудов

Рис. 31.5. Рост и распространение опухоли

запускают каскад внутриклеточных активаторов. Активирующие влияния приводят к экспрессии рецептора фибриногена и изменению его конформации, что ведет к активации рецептора.

Тромбин, кроме того, что участвует в активации коагуляции, играет существенную роль в росте опухоли и метастазировании, увеличивая адгезивные свойства опухолевых клеток и действует как проангиогенный фактор. Рецепторы с высокой аффинностью к тромбину были обнаружены на поверхности опухолевых клеток. Также тромбин стимулирует ингибитор активатора плазминогена ткани (t-PAI), ингибируя фибринолитическую систему. Не все опухоли характеризуются таким типом местного взаимодействия с системой коагуляции. Существует множество типов опухолей, не выделяющих TF и не вызывающих образование тромбина, но экспрессирующих тканевый активатор плазминогена (t-PA), особенно урокиназный (u-PA). Деградация внеклеточных матричных белков облегчена чрезмерной экспрессией u-PA, t-PA и u-PAR (рецептор урокиназного активатора плазминогена). t-PA является ферментом эндотелиальной клетки. К факторам, регулирующим его секрецию эндотелием, относятся тромбин, гистамин, ацетилхолин, брадикинин, адреналин и интерлейкины. В плазме t-PA циркулирует в виде комплекса с естественным ингибитором активатора плазминогена-1 (PAI-1), и лишь 5% и меньше t-PA циркулирует в свободной активной форме. Другим важным активатором плазминогена является активатор плазминогена урокиназного типа (u-PA).

Коагуляционный каскад связан с ростом опухоли и метастазированием через индукцию ангиогенеза. И гемостаз-зависимые и гемостаз-независимые механизмы вызывают ангиогенез. Тканевой фактор индуцирует гемостаз-независимый механизм через фосфорилирование эндоплазматического хвоста и последующих каскадов трансдукции сигнала. TF индуцирует ангиогенез через гемостаз-зависимый механизм, генерируя тромбин. Тромбин также стимулирует ангиогенез через гемостаз-независимые и гемостаз-зависимые механизмы. Гемостаз-независимые механизмы опосредуются путем расщепления рецепторов активированных протеаз (PARs) и последующей активации каскада трансдукции сигнала, связанной с протеином G, которые стимулируют связанные с ангиогенезом гены. Гемостаз-зависимые механизмы опосредуются через осаждение фибрина и активацию тромбоцитов. Фибрин стимулирует ангиогенез через формирование тромба. Отложения фибрина обеспечивают предварительный проангиогенный матрикс,

который облегчает эндотелиальную инфильтрацию и формирование капилляров. Деградация фибриновой матрицы открывает скрытые участки, которые облегчают эндотелиальную адгезию и миграцию. Побочные продукты фибринолиза могут также оказывать проангиогенное влияние.

Процесс роста, для чего необходимо образование новых сосудов (т.е. неоангиогенез), и метастазирования, представлен на рис. 31.5.

Опухоль в процессе роста проходит различные стадии: от ранней опухоли *in situ* (I) через мало васкуляризированные опухолевые массы (II) к хорошо кровоснабжаемой массе опухоли (III). Под действием опухоли эндотелий претерпевает следующие изменения: активация эндотелиальных клеток (1), деградация базальных мембран эндотелия, экссудация фибрина (2), миграция эндотелиальных клеток и пролиферация на новом месте (3), формирование капиллярной сети в опухоли (4), образование сосудов (5). В качестве активаторов эндотелия выступают факторы роста: VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста, bFGF — фактор роста фибробластов, PDGF — фактор роста тромбоцитов, PlGF — плацентарный фактор роста и медиаторы воспаления: IFN — интерферон, IL — интерлейкины, TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Система плазмина и его активаторов (plasmin, u-PA, u-PAR) и система мембранных металлопротеиназ участвуют в деградации базальных мембран, обеспечивая инвазию опухоли и ангиогенез.

Значительный вклад в развитие тромбофилии вносят генетические мутации ключевых звеньев системы гемостаза. К основным врожденным тромбофилиям относятся: мутация фактора V Leiden, мутация фактора V Кэмбриджа, вторичные формы резистентности фактора Va к протеину C, мутация гена протромбина, дисфибриногенемия, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина C, дефицит протеина S, дефицит кофактора II гепарина, дефицит и аномалии плазминогена, нарушение высвобождения активатора плазминогена, повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена, антифосфолипидный синдром (АФС).

Среди генетических причин снижения фибринолитической активности и повышенной склонности к тромбозам в настоящее время установлена роль высоких концентраций PAI-1, в том числе и генетически обусловленных, хотя изучается роль и других генетических дефектов фибринолиза.

Следует отметить, что сам факт наличия этих генетических мутаций увеличивает риск возникнове-



ния тромботических осложнений в 3–5 раз. У раковых же больных при наличии генетической тромбофилии риск возрастает в десятки раз, учитывая, что сама неоплазия способствует активации гемостаза и возникновению тромбофилического состояния.

Уже не вызывает сомнений, что АФС и циркуляция АФА играют ведущую роль в структуре тромбозов, обусловленных патологией гемостаза. Будучи самым распространенным тромбофилическим дефектом гемостаза, АФС может значительно усугублять уже имеющуюся тромбофилию. В последнее время одна из ведущих ролей в патогенезе АФС отводится аннексину V, обладающему мощными антикоагулянтными способностями. АФА, связываясь с фосфолипидами, или протеин-фосфолипидными комплексами, которые могут содержать  $\beta_2$ GPI, протромбин или другие протеиновые кофакторы, влияют на способность аннексина V закрывать фосфолипидную поверхность и, следовательно, усиливают способность фосфолипидов к коагуляционным реакциям. На рис. 31.6 показано влияние генетических форм тромбофилии на патогенез опухолевого неангиогенеза и метастазирования.

L.R. Zacharski и соавторы предложили классификацию, основанную на путях взаимодействия опухоле-

вой клетки и системы гемостаза, исходя из современных представлений [34].

К первому типу были отнесены опухоли, при которых опухолевые клетки взаимодействуют с поврежденной системой гемостаза, что ведет к формированию тромбина на периферии опухоли, при этом опухолевые клетки испытывают недостаток u-РА. К этому типу опухолей относится меланома и почечно-клеточный рак.

Для второго типа опухолей характерна экспрессия u-РА, но незначительная вовлеченность системы гемостаза, ведущая к образованию тромбина. К этому типу относятся рак простаты, рак ободочной кишки, рак молочной железы.

К третьему типу отнесены опухоли, механизм взаимодействия которых до конца не выяснен.

Теоретически I тип опухоли более склонен к тромбозам, осложняющим течение, также в основе распространения опухоли лежит продукция ТФ, тромбина, фибрина, ангиогенез.

Во второй группе механизм роста опухоли опирается в основном на фибринолитическую систему (деградация матрикса, экстравазация опухолевых клеток).

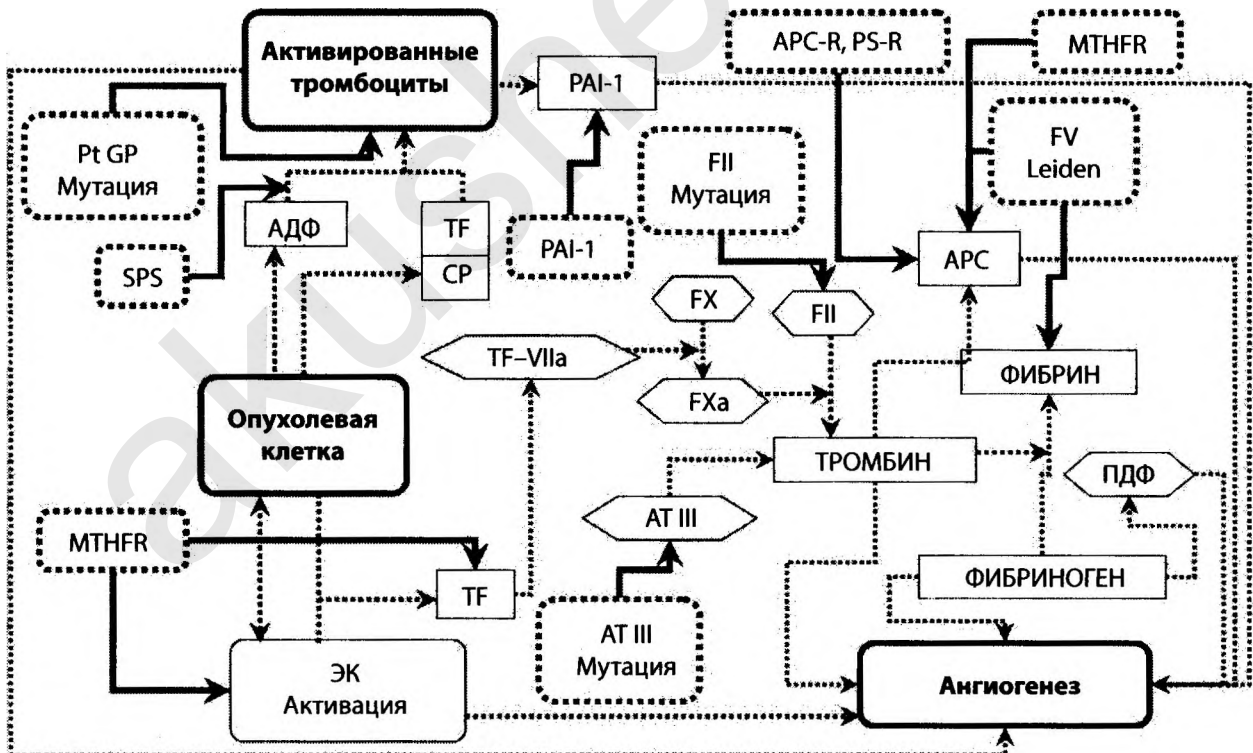


Рис. 31.6. Роль генетических форм тромбофилии в патогенезе опухолевого роста и метастазирования



Исходя из вышеуказанных механизмов взаимодействия тромбоцит—эндотелий—опухолевая клетка, следует, что при наличии в организме опухолевой ткани запускается ряд механизмов, направленных, с одной стороны, на борьбу с дальнейшим распространением неоплазии, а с другой — происходят процессы ангиогенеза и фибринизации опухолевой ткани, что способствует ее росту и метастазированию. Эти процессы в значительной степени нарушают нормальный процесс функционирования системы гемостаза, причем в большинстве случаев разнонаправленно, т.е. система активации/ингибиции коагуляции и фибринолиза выходит из равновесия, что неизбежно ведет к развитию ДВС-синдрома.

Таким образом, можно считать патофизиологически обоснованным утверждение, что ДВС-синдром в той или иной степени в 100% сопутствует опухоле-

вому росту. Однако же далеко не всегда ДВС-синдром проявляется клинически, из чего многие делают вывод о необязательности профилактики ДВС-синдрома у раковых пациентов, что неизбежно ведет к тромботическим и реже геморрагическим осложнениям.

Роль тромбоцитов в патогенезе тромбофилии у раковых больных несомненно велика, что было показано выше, однако изолированное исследование функции тромбоцитов при неоплазии нецелесообразно, так как вне всей целостности механизмов регуляции системы гемостаза полное понимание патофизиологии взаимоотношения тромбоцит—опухолевая клетка невозможно.

Вышеописанные патофизиологические особенности делают рак, возможно, наилучшим примером приобретенной тромбофилии. Улучшение понимания патофизиологии тромбофилии при раке должно

Таблица 31.2

Частота тромбоза глубоких вен при постановке периферического венозного катетера (ПВК) в сочетании с генетическими формами тромбофилии

Исследование	Пациенты	Результат	Количество пациентов (случай-контроль)	Мутации факторов
Abdelkefi, 2005	Пациенты с трансплантированным костным мозгом	ПВК-ассоциированные тромбозы, включая клинически выраженные и выявленные при доплер-УЗИ	123 (9–114)	FV, FII
Mandala, 2004	Рак легкого с местными метастазами, получающие химиотерапию	ПВК-ассоциированные тромбозы, подтвержденные при доплер-УЗИ	75 (25–50)	FV, FII
Van Rooden, 2004	Пациенты, получающие противоопухолевую терапию	ПВК-ассоциированные тромбозы, включая клинически выраженные и выявленные при доплер-УЗИ	138 (41–97)	FV, FII
Mitchel, 2003	Острый лимфобластный лейкоз, терапия L-аспарагиназой	ПВК-ассоциированные тромбозы, клинически выраженные и нет различной локализации	60 (22–38)	FV, FII
Fijnheer, 2002	Пациенты с аллогенной трансплантацией костного мозга	ПВК-ассоциированные тромбозы, подтвержденные при доплер-УЗИ	277 (33–244)	FV
Ruud, 2002	Лейкемия, лимфома и злокачественные опухоли мозга	ПВК-ассоциированные тромбозы	41 (18–23)	FV, FII
Knofler, 1999	Терапия аспарагиназой	ПВК-ассоциированные тромбозы, включая клинически выраженные и выявленные при доплер-УЗИ	77 (11–66)	FV, FII
Ratcliffe, 1999	Онкологические пациенты, получающие химиотерапию	ПВК-ассоциированные тромбозы	84 (10–74)	FV
Wermes, 1999	Пациенты с солидным раком, лейкозами и лимфомами	ПВК-ассоциированные тромбозы, выявленные при доплер-УЗИ, венографии, КТ или МРТ	137 (10–127)	FV, FII
Sifontes, 1997	Онкологические пациенты, получающие химиотерапию, или с аллогенной трансплантацией костного мозга	ПВК-ассоциированные тромбозы	67 (32–35)	FV

обеспечить клиницистов точнейшим обоснованием более агрессивных и определенных стратегий противотромботического лечения у больных злокачественными опухолями.

**Катетеризация.** У онкологических пациентов периферический венозный катетер устанавливается как с целью проведения химиотерапии, так и для парентерального питания, переливания крови и компонентов, другой противоопухолевой терапии.

Для проведения полихимиотерапии, как правило, возникает необходимость катетеризации периферических или центральных вен. Было описано, что при постановке подключичного катетера тромботические осложнения выявляются в 0,3–14%, при постановке периферических катетеров процент значительно увеличивается до 4,5–26%, а при проведении венографического исследования диагностируют до 66% осложнений. Кроме того, в сочетании с генетическими формами тромбофилии при постановке центрального венозного катетера риск тромботических осложнений возрастает многократно, в частности при мутации FV Leiden относительный риск достигает 5, при мутации протромбина G20210A, по разным данным, от 3 до 5 (табл. 31.2).

В проспективном исследовании при наличии венозного катетера было зафиксировано 16 случаев клинически выявленной ТЭЛА у 237 пациентов со злокачественными заболеваниями (6,7%). При целевом исследовании легочной перфузии у 10 пациентов со злокачественными образованиями, которым не были поставлены венозные катетеры, патологических изменений не было обнаружено ни у одного из обследуемых, в то время как у 4 из 20 пациентов с венозным катетером (20%) были обнаружены признаки тромбоэмболии малых ветвей легочной артерии. В дальнейшем при изучении группы из 86 пациентов с венозным катетером были обнаружены признаки тромбоэмболии ветвей легочной артерии у 13 (15%). Двое из этих 13 пациентов впоследствии умерли из-за массивной тромбоэмболии легочной артерии, несмотря на адекватную терапию гепарином.

В сходном исследовании Prandoni обнаружил признаки тромбоэмболии у 8 из 27 (30%) пациентов с венозным катетером. Центральный венозный катетер для проведения химиотерапии увеличивал риск тромботических осложнений у 37–62% пациентов [29].

Было проведено исследование, в котором изучали влияние приема Варфарина 1 мг и профилактических доз Эноксапарина на частоту ПВК-ассоциированных тромбозов. Однако убедительных результатов полу-

чено не было, в результате чего рекомендация обязательной тромботической профилактики для пациентов с периферическим венозным катетером не попала в гайд-лайн Американской ассоциации торакальных хирургов.

Несмотря на то что влияние химиотерапии на систему гемостаза в последние годы интенсивно изучается, нет единого мнения относительно механизмов протромботического эффекта этих препаратов. Прямые токсические эффекты на эндотелий различных химиотерапевтических препаратов описаны некоторыми исследователями этой проблемы. Так, по данным M.N. Levine [21], доксорубин, винкристин и блеомицин повреждают эндотелий и повышают адгезию к нему тромбоцитов. Повреждение эндотелия сопровождается экспозицией субэндотелиального матрикса и инициацией коагуляционной активности. Более поздние исследования, посвященные эндотелиальным повреждениям под действием химиотерапевтических препаратов, включают также отдельные сообщения о случаях тромботической тромбоцитопенической пурпуры и почечной недостаточности на фоне лечения цисплатином, митомицином С и блеомицином. В то же время эксперименты *in vivo* свидетельствуют, что, независимо от прямых токсических эффектов на эндотелий, повышенная реактивность эндотелиальных клеток в отношении тромбоцитов может быть потенциальным тромбогенным механизмом у больных, получающих химиотерапию. По данным D. Neri, при экспозиции культуры человеческих эндотелиальных клеток с плазмой пациентке, получавшей химиотерапию, реактивность эндотелиоцитов к тромбоцитам была значительно выше, чем до лечения антинеопластическими препаратами.

Безусловно, вопросы механизмов тромбогенных эффектов химиотерапевтических препаратов требуют дальнейшего изучения. Однако следует особо отметить, что выявить каузальную роль и оценить степень риска для каждого отдельного препарата — довольно сложная задача, поскольку при этом одновременно присутствуют множественные «компрометирующие» исследование факторы, включая возраст, тип и стадию распространения опухоли, одновременное применение нескольких химиопрепаратов.

Большинство химиотерапевтических и иммуносупрессивных препаратов при агрессивной терапии вызывают тромбоцитопению. Такие препараты, как 6-меркаптопурин, метотрексат, бисульфат, циклофосфамид, цисплатин, и другие широко применяемые препараты вызывают миелосупрессию с последующей

тромбоцитопений. Хотя, как правило, страдают все элементы гемопоза, именно тромбоцитопения часто лимитирует дозы химиопрепаратов. В настоящее время изучаются экспериментальные модели высокого риска развития тромбоцитопении на основании различных клинических и лабораторных данных, что могло бы позволить более успешно выделять пациентов группы риска по развитию тяжелой тромбоцитопении. В то же время известно, что IL-11 может оптимизировать химиотерапию и предотвращать, а в ряде случаев купировать тромбоцитопению. Тромбопоэтин также может успешно применяться с этой целью. Отмечено, что при применении блеомицина наблюдается значительное повышение функции тромбоцитов, в частности повышение агрегации тромбоцитов в присутствии АДФ, тромбина, коллагена, отмечается выраженная гиперкоагуляция по плазменному звену, высокий уровень фибриногена и антитромбина.

Имеются многочисленные данные об ингибирующем действии химиотерапии на фибринолитическую систему, в частности снижение уровня t-PA и повышение активности PAI-1 на фоне химиотерапии по поводу рака легких.

Химиотерапевтические вещества могут напрямую взаимодействовать с клетками крови и эндотелием, что может вызывать гемостазиологический дисбаланс. Наряду с супрессией естественных антикоагулянтов отмечается и супрессия фибринолиза. Характерной особенностью тромбоцитарного звена является повышение ристомидин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Это косвенно может свидетельствовать об эндотелиальном повреждении и экспрессии фактора Виллебранда на эндотелии. В частности, отмечено, что доксирубицин, винкристин, блеомицин, цисплатин в значительной степени способствуют повреждению эндотелиальных структур и адгезии к ним тромбоцитов. Предположительно, эндотелиотоксический эффект химиопрепаратов может реализовываться через высвобождение IL-1, который и является повреждающим эндотелий фактором.

Безусловно, позитивным является циторедуктивный эффект, уменьшающий поступление в кровотоки тканевых тромбопластических субстанций, однако ятрогенный эффект химиотерапевтических препаратов заключается в дальнейшем повреждении эндотелия в результате цитотоксического эффекта, что способствует снижению естественных противотромботических свойств эндотелия. В ряде исследований было отмечено, что при проведении курсов химио-

терапии отмечается значительное увеличение уровней маркеров тромбофилии, в частности фрагментов протромбина 1 и 2 (F1+2), комплексов тромбин-антитромбин (ТАТ).

Интересно отметить, что средняя активность PAI оставалась выше нормы до и после операции и на всем протяжении химиотерапии, а снижение в значительной степени активности PAI через 3 месяца после химиотерапии может быть обусловлено воздействием химиотерапии на объем опухоли. Данные о снижении средних значений уровней протеина С при проведении 9 циклов химиотерапии демонстрирует А. Falanga [25] в исследовании 16 пациентов с IV стадией рака молочной железы, когда большинство больных получали химиотерапию по схеме CMF ( $n = 11$ ). И наоборот, уровни протеина С оставались неизменными в контрольной группе из 16 пациентов, которые с целью профилактики ТГВ получали варфарин. Wieding и др. не обнаружили различий в средних значениях уровней и активности антитромбина у 57 женщин с поздней стадией рака молочной железы до и после проведения одного курса химиотерапии. В течение пяти циклов химиотерапии по схеме цисплатин/доксирубицин-5/фторурацил у 26 пациентов с III и IV ст. рака яичников Mirshahi и др. последовательно определяли концентрации D-димера, средние значения которых снизились у 8 пациентов, но остались неизменными и были выше нормальных значений у 18. При исследовании системы гемостаза у 47 пациентов со злокачественными опухолями яичников Ib-IV стадий, во время проведения 6 курсов химиотерапии первой линии по схеме PEC (цисплатин/эпирубицин/циклофосфамид), средние уровни фибриногена и D-димера значительно снизились по сравнению с уровнями до операции и до начала химиотерапии. Это сопровождалось нормализацией вязкости плазмы на фоне увеличения активности, тогда как активность PAI протеина С, антитромбина и агрегация эритроцитов осталась без изменений. Из вышесказанного можно предположить, что вышеупомянутые режимы химиотерапии не воздействуют на антитромбин, в то время как снижение уровня активности протеина С и S связано с CMF-режимом (циклофосфан/метотрексат/фторурацил) химиотерапии, а не с режимом, в состав которого входит антрациклин. Снижение уровней протеина С и S можно объяснить метотрексат-индуцированной ингибцией тетрагидрофолат-зависимого синтеза первичных молекул белкового синтеза, таких как нуклеиновые кислоты, пиримидин и пурин.

Применение в процессе лечения рака тела и шейки матки лучевых методов способствует значительному усилению агрегационной способности тромбоцитов и изменению их чувствительности к простаглицлину, что можно объяснить поражением сосудов радиацией и активацией коагуляционного гемостаза. Однако применение для сенсибилизации в процессе лучевого лечения метронидазола не увеличивает тромбогенный потенциал крови, также и включение в терапию медроксипрогестеронацетата не сопровождается значительными изменениями в содержании t-PA, протеина С, X фактора, антитромбина III, ТАТ, плазминогена, фибриногена и D-димера по сравнению с лицами, в лечении которых не используется этот препарат.

**Гормональная терапия**, одним из основных препаратов которой является Тамоксифен, особенно широко применяемый при раке молочной железы (РМЖ), оказывает значительное влияние на функционирование системы гемостаза. В ряде исследований было установлено, что в отсутствие адъювантной гормональной терапии при РМЖ ранних стадий уровень тромботических осложнений колеблется от 1 до 2%; у пациентов со II стадией заболевания, проходящих химиотерапию, риск тромботических осложнений уже значительно выше: от 2 до 10%; у пациентов с IV стадией уровень тромботических осложнений составляет уже около 17–18%. В исследовании NSABP, в котором принимали участие более 13 000 здоровых женщин, имеющих повышенный риск развития РМЖ, тамоксифен назначался как протективное средство на длительный период. За четыре года наблюдений в группе женщин старше 50 лет при применении тамоксифена было отмечено 17 случаев ТЭЛА и 30 случаев ТГВ, в то время как в аналогичной группе, получающей плацебо, было отмечено 6 случаев тромбоэмболии и 19 случаев тромбоза. Патогенез тромбофилического действия тамоксифена до конца не ясен, однако предполагают, что это связано с эстрогеноподобными свойствами, в частности известно, что при применении тамоксифена снижаются уровни антитромбина и протеина С на 20–30%, повышаются уровни ТАТ и F1+2, D-димера.

Кроме того, основным доступом при проведении химиотерапии является постановка центрального венозного катетера, что способствует усилению тромбофилии. В настоящее время обычная химиотерапия по поводу гинекологического рака, как правило, не сочетается с тромбопрофилактикой, однако большинство пациентов, подвергающихся химиотерапии, нуждаются в тромбопрофилактике даже несмотря на

то, что общая профилактика у таких пациентов дорогостоящая и требует постоянного мониторинга. Таким образом, перед назначением специфической профилактики тромбгеморрагических осложнений необходимо выявить пациенток, для которых профилактика будет успешной, и, соответственно, выбрать метод профилактики.

Химиотерапия в большей степени, нежели лучевая послеоперационная терапия, декомпенсирует систему гемостаза. При этом процент декомпенсированных форм с выраженным развитием тромбоцитопатии и тромбоцитопении потребления примерно одинаков как при проведении курсов послеоперационной химиотерапии, так и лучевой терапии, за тем исключением, что после проведения лучевой терапии нами обнаружен феномен токсической лучевой тромбоцитопении с тромбоцитопатией. Однако обнаруженные изменения, вероятно, свидетельствуют о большей роли повреждения эндотелия сосудов и угнетения фибринолиза, нежели активации коагуляционного каскада и прогрессирования ДВС у пациенток, получавших лучевую терапию.

Большинство общеоценочных коагуляционных тестов малоинформативны при хронических или компенсированных формах ДВС-синдрома. Наиболее целесообразна оценка уровня следующих маркеров: повышение уровней F1+2 и FPA прямо свидетельствует о повышении прокоагулянтной активности; снижение уровня АТ III косвенно свидетельствует о прокоагулянтной активности и потреблении ингибиторов; повышение уровня ТАТ прямо свидетельствует о повышении прокоагулянтной активности и потреблении ингибиторов. Фактор 4 тромбоцитов (PF4) и  $\beta$ -тромбоглобулин  $\beta$ -TG являются молекулярными маркерами общей реактивности тромбоцитов и реакции высвобождения, они обычно повышены у больных с ДВС. Эти же тесты являются и хорошими маркерами эффективности проводимой терапии при ДВС. Однако помимо преимуществ тесты PF4 и  $\beta$ -TG имеют и недостатки и связаны они в первую очередь с нестандартностью их в отношении ДВС: оба показателя могут быть повышены при целом ряде других состояний (ТЭЛА, инфаркт миокарда, искусственные клапаны сердца, аутоиммунные заболевания, тромбоз глубоких вен и пр.). Следует, однако, учитывать также и то, что повышение уровней PF4 и  $\beta$ -TG может быть косвенным свидетельством прокоагулянтной активности [2, 4].

Наибольшее диагностическое значение имеют ТАТ, F1+2, PAP, FDP, D-димер, PF4, растворимые селектины (табл. 31.3).

Таблица 31.3

## Маркеры активации системы гемостаза

<b>Факторы коагуляции</b>	Активированный фактор VII (VIIa) Комплекс тромбин-антитромбин (ТАТ) Фрагменты протромбина (F1+2) Фибринопептиды А и В
<b>Факторы фибринолитической системы</b>	Тканевой активатор плазминогена (t-PA) Ингибитор активатора плазминогена тип 1 (PAI-1) Плазминоген Комплекс плазмин-антиплазмин (РАР) Продукты деградации фибрина/фибриногена (FDP) Растворимый фибрин D-димер
<b>Тромбоцитарные факторы</b>	$\beta$ -тромбоглобулин Тромбоцитарный фактор 4 (PF4) Тромбоксан A2 (TxA2) Растворимый Р-селектин Мембранные рецепторы CD62, CD63 Растворимый Е-селектин (s-E-selectin) SVCAM-1 и SICAM-1 (растворимые молекулы адгезии сосудистых клеток и межклеточной адгезии клеток) Ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI)
<b>Лейкоцитарные факторы</b>	Факторы моноцитов: ◆ мембранный тканевый фактор (m-TF) моноцитов ◆ растворимый тканевый фактор (s-TF) Факторы нейтрофилов: ◆ мембранный CD11b ◆ эластаза ◆ миелопероксидаза
<b>Эндотелиальные факторы</b>	Тромбомодулин (ТМ) Фактор фон Виллебранда (vWF) Тканевый активатор плазминогена (t-PA) Ингибитор активатора плазминогена тип 1 (PAI-1) Растворимый Е-селектин (s-E-selectin) SVCAM-1 и SICAM-1 (растворимые молекулы сосудистой и межклеточной адгезии) Ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI)

В ряде исследований на животных моделях было показано противоопухолевое действие тромболитической терапии, причем в большей степени за счет влияния на процесс метастазирования, чем на первичный опухолевый очаг. В частности, Brown показал, что при введении стрептокиназы крысам с клетками опухоли молочной железы уменьшается интенсивность легочных метастазов. Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rt-PA) также оказывает подобное действие [14].

В клинических исследованиях была показана эффективность тромболитиков в сочетании с химиотерапией. Так, в двух исследованиях была продемонстрирована эффективность урокиназы в сочетании с доксирубицином при лечении поверхностного рака

мочевого пузыря. При монотерапии урокиназой какого-либо значимого эффекта получено не было.

Вопросы профилактического применения средств антиагрегантов и антикоагулянтов в практической онкологии решаются неоднозначно. Так, достаточным обоснованием для применения антиагрегантов является выявление гиперактивности тромбоцитов даже без выраженных признаков активации тромбоцитоза, что вполне соответствует профилактической роли антиагрегантов в подавлении начальных этапов внутрисосудистого свертывания крови, при которых тромбоцитарные реакции являются ведущими инициальными нарушениями [4, 8].

Наиболее перспективным средством профилактики тромбофилии и тромбозов у онкологических

больных является низкомолекулярный гепарин, что связано с рядом его особенностей [22, 24]:

- ◆ 30% активности НМГ осуществляется через АТ III и 70% через TFPI;
- ◆ активизирует фибринолиз путем освобождения из эндотелия t-РА;
- ◆ ингибирует прокоагулянтное действие лейкоцитов;
- ◆ НМГ меньше подвержены действию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов (PF4), соответственно, реже вызывают гепариновую иммунную тромбоцитопению;
- ◆ эффективен при резистентности к варфарину;
- ◆ не нуждается в постоянном лабораторном контроле;
- ◆ вероятнее всего, обладает прямым противоопухолевым и антиангиогенным эффектом.

Кроме антикоагулянтных эффектов НМГ, перспективно изучение и неантикоагулянтных его эффектов, особенно значимое у онкологических больных: обладает иммуномодулирующим действием, противовоспалительным эффектом; ингибирует экспрессию онкогенов; ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток; индуцирует апоптоз опухолевых клеток; вызывает системное высвобождение FGF- $\beta$ , гепацитарного фактора роста и фактора некроза опухоли; вызывает повышение реактивности лимфоцитов и усиление их агрегации, стимуляцию клеточной активности естественных киллеров; препятствует экспрессии TF эндотелием под действием провоспалительных цитокинов; снижает адгезию раковых клеток к эндотелию, а соответственно, ангиогенез и метастазирование; предотвращает взаимодействие тромбоцит—раковая клетка за счет связывания тромбоцитов Р-селектином и, следовательно, метастазирование [22].

Важно провести разграничение между целями терапевтического назначения гепарина. В тех случаях, когда гепарин используется для профилактических целей, образование тромбина ограничивается выраженным повышением активности АТ III под действием гепарина. Применение малых (профилактических) доз гепарина, т.е. доз, не превышающих 15 тыс. единиц в сутки, преследует цель нейтрализовать образующийся в избыточных количествах активированный фактор X, чтобы предупредить образование тромбина, вызывающего выраженную гиперкоагуляцию. Показанием для применения малых доз гепарина являются состояния, когда следует ожидать повышенного образования тромбина [4, 8].

Противопоказанием к гепаринотерапии являются аллергия к препарату, эпизоды ГИТ II в анамнезе, а также наследственные и приобретенные дефекты гемостаза, предрасполагающие к геморрагиям (гемофилии, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, гипофибриногенемия, гипотромбинемия и пр.), при которых минимальная гепаринемия может спровоцировать опасные для жизни кровотечения или, редко, тромбозы и тромбоэмболии (в случае наличия гепарин-зависимых антител и/или ГИТ II в анамнезе). При этом следует учитывать, что гипотромбинемия, вызванная назначением антагонистов витамина К, является лишь временным противопоказанием к гепаринотерапии — на период действия оральных антикоагулянтов. То же касается протеолиза факторов коагуляции при тромболитической терапии.

Одним из самых опасных осложнений терапии гепарином являются геморрагические осложнения. Антагонистом гепарина является протамин сульфат, который обладает свойствами основания и связывает положительно заряженный гепарин с образованием нерастворимого комплекса. Источником получения протамина сульфата является сперма рыб. Период полужизни протамина сульфата составляет в среднем 90 мин. Вводят препарат внутривенно; 1 мг протамина нейтрализует 100 ЕД гепарина. Таким образом, если кровотечение возникло сразу после болюсного введения гепарина в дозе 5000 ЕД, потребуется болюсное введение 50 мг протамина. При возникновении геморрагических осложнений на фоне постоянной внутривенной инфузии гепарина, при расчете дозы протамина учитывается доза введенного гепарина за последние несколько часов, так как период полужизни гепарина невелик и составляет примерно 60 мин. Так, при скорости инфузии 1250 ЕД/ч доза протамина должна составить 30 мг. Через 30 мин после прекращения внутривенного введения НГ используется половинная доза протамина сульфата. Для нейтрализации антикоагулянтного эффекта гепарина при подкожном введении может потребоваться длительная инфузия протамина под контролем АЧТВ. Первоначально контроль АЧТВ проводят через 5–15 мин после введения протамина сульфата и далее по необходимости [4, 11, 13].

Несмотря на множество плюсов применения обычного, нефракционированного или, иначе, высокомолекулярного гепарина, он обладает рядом нежелательных побочных эффектов, которые в основном предопределены его структурой. Вследствие гетерогенности структуры НГ имеет низкую биодоступность (30%), так как связывается с множеством



белков, клеток (макрофаги, клетки эндотелия и т.д.). Кроме того, НГ подвержен влиянию антигепаринового фактора тромбоцитов (фактор 4), образуя комплекс гепарин-фактор 4. Это чревато возникновением гепариновой иммунной тромбоцитопении вследствие образования антител к этому комплексу. Такая тромбоцитопения часто осложняется тромбозами. Одним из нежелательных эффектов гепарина является также его способность уменьшать уровень АТ III при использовании больших доз, что также может вызвать состояние гиперкоагуляции и стать причиной тромбоза. Понятно, что увеличение дозы гепарина в такой ситуации не приводит к антикоагулянтному эффекту.

Следует отметить, что независимо от патогенетического механизма тромбозов общим для них является активация тромбинового пути, и преимуществом НМГ является их способность препятствовать образованию тромбина различными путями. Если же учесть меньшую зависимость противотромботического эффекта НМГ от уровня АТ III, чем у НГ, то можно думать о более успешном применении НМГ у больных с дефицитом АТ III.

Важнейшим преимуществом НМГ по сравнению с НГ является, безусловно, более предсказуемый антикоагулянтный эффект, что связано с большей биодоступностью. НМГ в гораздо меньшей мере подвержены влиянию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов, соответственно, крайне редко вызывают тромбоцитопению и не вызывают гепарин-индуцированные тромбозы [22, 24].

Применение гепаринов в онкологической практике важно не только для профилактики тромбозов и эмболии. К положительным эффектам гепарина, кроме антикоагулянтного действия, следует отнести его способность ингибировать ростовые факторы, тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток, рост и метастазирование опухолевых клеток. Ингибируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин), гепарин оказывает противовоспалительное действие, а активируя липопротеиновую липазу — антиатерогенное действие за счет снижения содержания в крови липопротеидов низкой плотности. Жорж Мате подчеркивает, что современная онкология оснащена тремя видами лечения: 1) хирургическим, 2) лучевым, 3) лекарственным (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия). В настоящее время абсолютное большинство авторов полагают, что «исходя из значимости ряда факторов системы гемостаза в наборе биомассы опухоли при ее росте, в патогенезе метастазирования, высокой частоты тромбозэмболии

у онкологических больных и данных о том, что тромбоз является второй причиной их смерти, установлено, что лекарственная коррекция системы гемостаза — это четвертый вид лечения онкологических больных» [11, 13].

До сегодняшнего момента остается открытым вопрос о сроках и продолжительности антикоагулянтной терапии гепаринами (как НФГ и НМГ). В мировой литературе можно встретить мнение авторов, которые высказывают опасение, что при активации противосвертывающей системы гепаринами накануне операции, хотя и создаются неблагоприятные условия для роста новообразований и формирования метастазов из отделившихся раковых клеток, однако устанавливается благоприятная ситуация для их активной диссеминации. Предложено на первом дооперационном этапе нормализовать функциональное состояние системы гемостаза без активации ее противосвертывающего звена. После радикального удаления опухоли, когда нет опасности диссеминации раковых клеток, предлагается проводить антикоагулянтную терапию, и активация антисвертывающих факторов будет способствовать усилению противоопухолевой устойчивости организма. Но большинство авторов считают более целесообразным именно предоперационное профилактическое применение гепаринов у онкологических больных с умеренным и высоким риском тромбгеморрагических осложнений, так как в условиях активации противосвертывающей системы адгезия циркулирующих раковых клеток снижена, в то время как дополнительная активация свертывающей системы в условиях оперативного вмешательства обусловлена следующими факторами:

- 1) травмой (нарушением целостности тканей и сосудов);
- 2) наркозом;
- 3) иммобилизацией в состоянии миорелаксации.

Гепарин способен регулировать экспрессию некоторых онкогенов в экспериментальных моделях. В эксперименте было показано непосредственное взаимодействие гепарина с факторами роста, ферментами и структурными белками в пределах внеклеточного матрикса и клеточной поверхности.

Свободный гепарин конкурирует со связанным клеткой сульфатом гепарина в составе протеогликанов на этапе связывания с рядом белков и может высвобождать его из клеточной связи. Свободный гепарин способен замещать клеточный протеогликан и способствовать связыванию клеточного фактора роста. Терапевтические концентрации гепарина в кро-



веносной системе запускают многофазные процессы, такие как системное высвобождение FGF- $\beta$  и гепацинарный фактор роста и фактор некроза опухоли.

В дополнение к взаимодействию с факторами роста добавим, что гепарин также взаимодействует со многими структурными белками внеклеточного матрикса типа тромбоспондина, коллагена, фибронектина и ламинина, с соответствующими им поверхностными рецепторами клеток и с ферментами и их ингибиторами. Гепарин прикрепляется к поверхности различных клеток, включая тромбоциты, гладкомышечные клетки, лимфоциты, моноциты, полиморфноядерные лейкоциты (PMNS) и эндотелиальные клетки, изменяя таким образом адгезивную способность этих клеток. В эксперименте гепарин стимулирует апоптоз нейтрофилов в периферической крови и опухолевых клеток (клеточная линия Tera 2), и может способствовать развитию дифференцировки в клеточной линии лейкемии HL-60.

Большое значение имеет также влияние гепарина на межклеточные взаимодействия, в частности гепарин блокирует экспрессию P-селектинов на поверхности тромбоцитов, а также затрудняет их связь со специфическими лигандами, что в значительной степени затрудняет процесс взаимодействия последних с раковой клеткой [10].

Имеется несколько механизмов, через которые гепарин может влиять на процесс ангиогенеза. Во-первых, антиангиогенный эффект гепарина зависит от его способности ингибировать лимфоцитарную гепариназу — фермент, обуславливающий инвазию опухолевой клетки и процесс метастазирования, внеклеточную супероксиддисмутазу и сиалидазу клеточной поверхности. Кроме того, другие полианион-связывающие ферменты типа обратной транскриптазы и терминальный дезоксирибонуклеотид трансферазы ингибируются гепарином *in vitro*. Во-вторых, свободный гепарин может или увеличивать, или уменьшать пролиферацию эндотелиальных клеток в зависимости от условий эксперимента. Большинство данных указывает, что действие происходит через мобилизацию и стабилизацию ангиогенных факторов роста, находящихся во внеклеточном матриксе.

Имеются два ключевых фермента, а именно тромбин и u-PA, которые играют решающую роль в усилении прогрессии многих опухолей у животных и человека. Тот факт, что гепарин может оказывать влияние на опухолевые клетки, ингибируя тромбин или u-PA, подтверждается несколькими исследованиями. Гепарин усиливает инактивацию тромбина через PAI-1, HC-II, PCI и анти-

тромбин и способствует антикоагулянтной активности активированным протеином С. Гепарин оказывает комплексное влияние на u-PA. Он перемещает u-PA с поверхности клетки в культуральную среду *in vitro*, увеличивая экспрессию гена u-PA в эндотелиальной клетке, и взаимодействует с каталитической областью u-PA, чтобы увеличить активацию плазминогена [10, 22, 24].

По мнению ряда исследователей, антиметастатические свойства гепарина связаны с его способностью вызывать повышение реактивности лимфоцитов и усиленную их агрегацию, а также стимуляцию клеточной активности естественных киллеров в моделях опухоли мышей. Однако другие авторы считают, что в присутствии гепарина происходит ингибция активации лимфоцитов и подавление активности естественных киллеров. Результаты введения гепарина в терапевтических дозах на функции иммунитета у человека изучены недостаточно.

Таким образом, противоопухолевый эффект гепарина связан не только с действием на систему гемостаза, но и с многочисленными неантикоагулянтными свойствами [1, 2, 22, 24], в частности:

- 1) иммуномодулирующее действие гепарина;
- 2) блокада адгезии опухолевых клеток к эндотелию, тромбоцитам, лейкоцитам за счет ингибирования экспрессии поверхностных P- и L-селектинов;
- 3) ингибирование опухолевого неоангиогенеза;
- 4) ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток;
- 5) индукция апоптоза;
- 6) ингибирование гепариназы опухолевых клеток;
- 7) взаимодействие с гликозаминогликанами опухолевых клеток.

На рис. 31.7 представлено патогенетическое обоснование применения НМГ у онкологических больных в модификации триады Вирхова [2].

Сейчас уже не вызывает сомнений тот факт, что применение НМГ у онкологических больных, во-первых, безопаснее с точки зрения тромбогеморрагических осложнений и необходимости контроля терапии, во-вторых, более эффективно для подавления роста и метастазирования опухоли. В группе НМГ на настоящий момент представлены следующие препараты: фондапаринукс, эноксапарин, далтепарин, надропарин кальция.

Наиболее точными методами контроля гепаринотерапии являются определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и активированного времени рекальцификации (АВР). Их

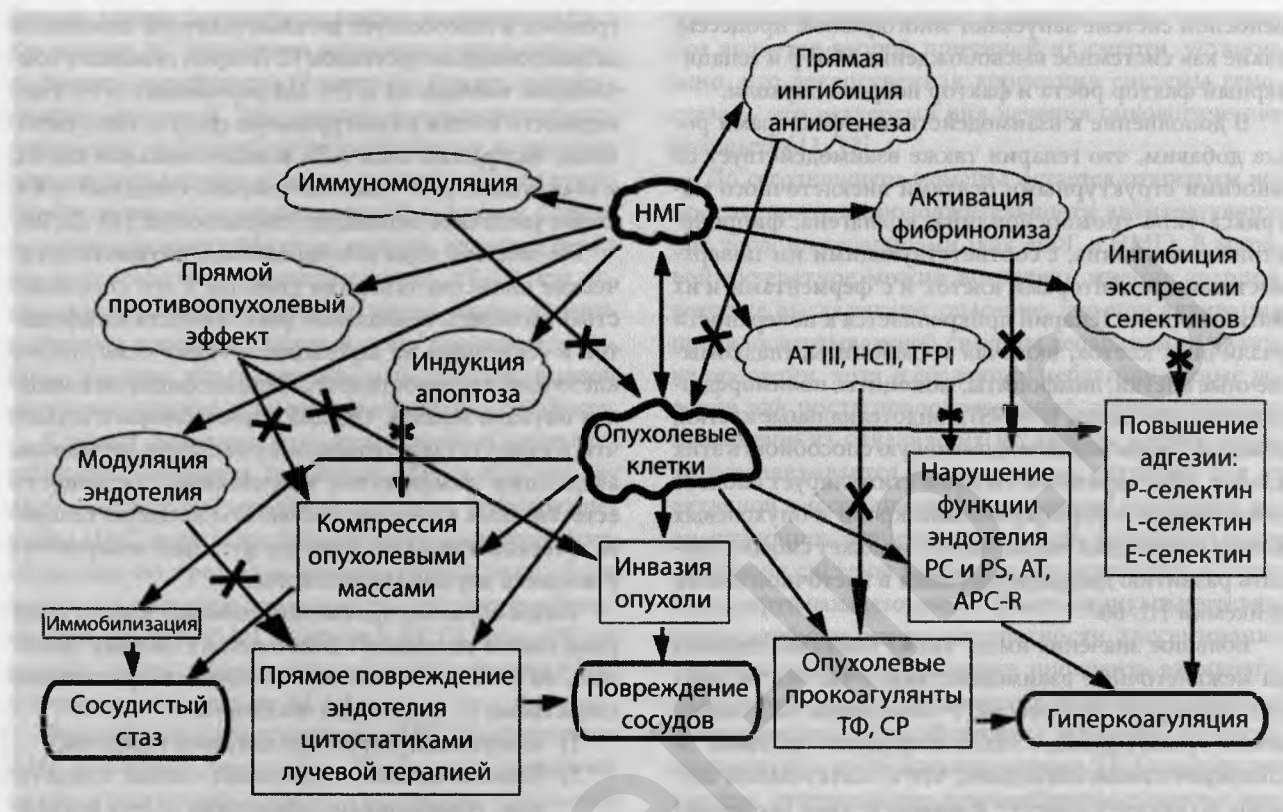


Рис. 31.7. Патогенетическое обоснование применения НМГ у онкологических больных

использование имеет надежное теоретическое обоснование, потому что комплекс антитромбина III с гепарином инактивирует факторы свертывания XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIIa, IIa (тромбин), уменьшение активности которых удлиняет показатели АЧТВ и АВР. Гепаринотерапия считается адекватной при увеличении показателей АЧТВ и АВР в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормальными значениями [4].

Контроль терапии с помощью АЧТВ представляется наиболее воспроизводимым тестом в связи со стандартизацией активации факторов контакта и содержания фосфолипидов. Кроме того, учитывая его диагностическую значимость как показателя, характеризующего суммарную активность абсолютного большинства плазменных факторов крови, использование его в качестве метода контроля гепаринотерапии обеспечивает биологическую преемственность и последовательность интерпретации результатов.

Помимо биологических методов контроля гепаринотерапии в клинической практике используется прямое определение концентрации гепарина в крови. Доза гепарина считается адекватной при гепаринемии 0,2–0,5 ЕД/мл.

При этом профилактические дозы НМГ обычно не превышают 3400 анти-Xa МЕ и вводятся подкожно один раз в сутки. Длительность профилактики в разных клинических ситуациях различная и прежде всего зависит от причины повышенного риска тромбоза. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, посвященные разработке оптимальных режимов профилактики НМГ при различных клинических состояниях. Большим преимуществом профилактики НМГ является также то, что пациенты самостоятельно могут осуществить ее дома, поскольку, в отличие от НГ, нет необходимости контроля дозы.

У онкологических больных эффективна длительная (не менее 1–3 месяцев) профилактика ТГВ низкомолекулярным гепарином, поскольку тромбофилическое состояние после хирургического вмешательства у них сохраняется дольше, что связано не только с выбросом большого количества тромбопластических субстанций в кровь во время операции, но и характером основного заболевания. В настоящее время интенсивно исследуются возможности постоянной антикоагуляции у пациентов со злокачественными опухолями. Поскольку профилактика НМГ подразу-

мевают определенный временной отрезок, речь идет о возможности в дальнейшем перманентной пожизненной антикоагуляции варфарином в так называемых мини-дозах (менее 2,5 мг). В случаях среднего и низкого риска ТГВ НМГ назначаются по крайней мере в течение 10 дней после операции. Таким образом, НМГ эффективно снижают частоту послеоперационных тромбозов (почти на 70%) и не повышают риск серьезных геморрагических осложнений при преоперативном назначении. В случаях, когда НМГ назначаются в послеоперационном периоде, они не повышают риск геморрагии [4].

НМГ получают путем деполимеризации НГ, молекулярная масса их колеблется в пределах от 4 до 5 кДа, в молекуле содержится приблизительно 15 моносахаридов. Деполимеризация может быть осуществлена химическим, энзиматическим и физическим методом (излучение). На сегодняшний день существует множество НМГ, производимых разными странами и различными методами, что обуславливает и некоторые отличия в биологической активности этих препаратов (табл. 31.4). При подборе терапии следует учитывать, что различные препараты НМГ обладают различными свойствами, что может отразиться на их клинической эффективности. Таким образом, результаты, полученные в исследованиях с использованием одного препарата НМГ, нельзя переносить на другие препараты данной группы. При выборе препарата и режимов его применения необходимо руководствоваться данными об эффективности и безопасности каждого конкретного препарата для каждого показания в отдельности.

Среди онкологических больных можно выделить особые группы риска по частоте развития тромбозов. В первую очередь это обусловлено характером и агрессивностью проводимого лечения. Хирурги-

ческое вмешательство, само по себе несущее риск развития венозного тромбоза, в сочетании с онкологическим процессом характеризуется увеличением частоты послеоперационных тромбозов до 67%, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии. Другими факторами риска являются химио- и гормонотерапия, длительная иммобилизация пациентов, наличие постоянного венозного катетера [1, 4].

Длительное время при необходимости продолжительной профилактики тромбоэмболических осложнений (при химиотерапии, после перенесенного тромбоза) применялся варфарин. Однако его использование сопряжено с рядом трудностей: узкой терапевтической широтой и необходимостью постоянного контроля показателей свертывающей системы. По данным рандомизированного исследования Pini и соавт. (1994), варфарин и НМГ обладают примерно одинаковой эффективностью для вторичной профилактики тромботических осложнений у онкологических больных, однако использование НМГ сопряжено с меньшим риском геморрагических осложнений [5, 12].

Изучению НМГ в онкологической практике были посвящены два крупных клинических исследования — ENOXACAN I и ENOXACAN II. Результаты первого исследования [ENOXACAN Study Group, 1997] позволили с уверенностью утверждать, что эноксапарин эффективен не менее чем нефракционированный гепарин (различия статистически не достоверны, но наблюдается тенденция в пользу преимуществ эноксапарина). Учитывая удобство применения — 40 мг 1 раз в день подкожно и отсутствие необходимости контроля АЧТВ, эноксапарин находится в более выигрышной позиции по сравнению с нефракционированным гепарином. Другое исследование

Таблица 31.4

Сравнительная характеристика различных препаратов гепаринового ряда

Название препарата	Молекулярная масса (Да)	Анти-Ха-активность (МЕ/мг чистой субстанции)	Анти-IIa-активность (МЕ/мг чистой субстанции)	Соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности
Эноксапарин натрия	3500–5500	102,8	24,9	4,1
Надропарин кальция	3600–5000	103,6	29,9	3,5
Бемипарин натрия	3600–6000	80–110	5–10	8,0
Ревипарин натрия	4500–5000	127	36	3,5
Далтепарин натрия	5600–6400	167,2	64,2	2,4
Тинзапарин натрия	5600–7500	99,6	53,7	1,9
Цетропарин натрия	6000–6700	106,4	44,7	2,4
Нефракционированный гепарин	5000–30 000	193	193	1,0

Таблица 31.5

## Выживаемость пациентов в исследовании FAMOUS

Препарат	Начало эксперимента	12 месяцев		24 месяца		36 месяцев		48 месяцев		60 месяцев		72 месяца	
		Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
Далтепарин	190	85	44,7%	30	15,8%	22	11,6%	12	6,3%	5	2,6%	4	2,1%
Плацебо	184	72	39,1%	15	8,2%	9	4,9%	8	4,3%	5	2,7%	2	1,1%

ENOXACAN II стало логическим продолжением первого и было посвящено изучению длительной профилактики (в среднем 28 дней после операции), показав преимущества применения эноксапарина в течение 4 нед. по сравнению с одной неделей [8].

Интересно, что этот эффект НМГ не связан с его влиянием на процессы коагуляции. Последние исследования свидетельствуют о способности НМГ связывать с P- и L-селектинами, препятствуя таким образом процессам метастазирования [10]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что НМГ препятствует адгезии опухолевых клеток к активированному под действием IL-1 $\beta$  монослою эндотелиальных клеток, экспрессии TF на эндотелии при инкубации с провоспалительными цитокинами TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Интересно, что НМГ может обладать более выраженными противовоспалительными свойствами по сравнению с НГ [35].

Исследование FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study) началось в 1995 г. и было первым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием с двойным слепым методом, в него было включено 385 пациентов, часть из которых получала далтепарин (Фрагмин) в дозе 5000 МЕ один раз в сутки или инъекции физиологического раствора в качестве плацебо, применение препарата продолжалось год или прерывалось со смертью пациента. По результатам предыдущих подобных исследований ожидаемый уровень смертности в течение первого года был 50% для плацебо и 35% для НМГ [16] (табл. 31.5).

После первого года исследования было получены данные, что НМГ всего лишь на 5% увеличивает

выживаемость пациентов (ожидаемый уровень был порядка 15%).

Исследование CLOT (Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin vs Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer) [20]: изучалось влияние на профилактику рецидива тромбоза у онкологических пациентов после первого эпизода тромбоза применения НМГ по сравнению с пероральным приемом антагонистов витамина К в течение 6 месяцев (табл. 31.6). После первого эпизода тромбоза все пациенты получали в течение 5–7 дней далтепарин в терапевтических дозах. Затем первая группа еще в течение месяца получала далтепарин в терапевтической дозе, а затем еще 5 месяцев 75% от первоначальной дозы. Вторая группа после короткого курса далтепарина получала антагонисты витамина К в дозе, необходимой для поддержания МНО на уровне 2–3.

Значимой разницы между применением далтепарина и варфарина в группе больных с обнаруженными метастазами отмечено не было, а в группе пациентов без метастазов разница была более существенной. Таким образом, было еще раз продемонстрировано влияние НМГ на процесс ангиогенеза, метастазирования и роста опухоли.

В исследовании MALT [19] было обследовано 302 пациента, которые в течение 6 недель получали надропарин кальция (Фраксипарин) или плацебо. В исследовании было отмечено значительное увеличение продолжительности жизни при приеме надропарина кальция по сравнению с плацебо.

Таблица 31.6

## Выживаемость пациентов в исследовании CLOT

Препарат	Начало эксперимента	60 дней		120 дней		180 дней		240 дней		300 дней		360 дней	
		Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
<b>Пациенты без метастазов</b>													
Далтепарин	75	72	96%	70	93,3%	67	89,3%	64	85,3%	59	78,7%	51	68%
Варфарин	75	65	86,7%	58	77,3%	56	74,7%	50	66,7%	50	66,7%	44	58,7%
<b>Пациенты с метастазами</b>													
Далтепарин	221	167	75,6%	132	59,7%	107	48,4%	87	39,4%	74	33,5%	51	23,1%
Варфарин	231	178	77,1%	139	60,2%	116	50,2%	97	42%	78	33,7%	64	27,7%

При этом профилактические дозы НМГ обычно не превышают 3400 анти-Ха МЕ и вводятся подкожно один раз в сутки. Длительность профилактики в разных клинических ситуациях различная и прежде всего зависит от причины повышенного риска тромбоза. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, посвященные разработке оптимальных режимов профилактики НМГ при злокачественных новообразованиях. Большим преимуществом профилактики НМГ является также то, что пациенты самостоятельно могут осуществить ее дома, поскольку в отличие от НГ нет необходимости контроля дозы.

Как уже указывалось выше, большинство авторов считают более целесообразным именно предоперационное профилактическое применение гепаринов у онкологических больных с умеренным и высоким риском тромбогеморрагических осложнений. Согласно всем современным рекомендациям и гайд-лайнам в периоперативном периоде профилактика НМГ и даже НФГ показана всем онкологическим больным, при этом рекомендуемая доза НМГ — 3400 анти-Ха МЕ, НФГ — 5000 МЕ 3 раза в сутки, продолжительность профилактики — не менее месяца после оперативного вмешательства [4, 5, 8, 19]. У пациентов с тромботическими осложнениями рекомендована более длительная профилактика: для продолжения профилактики рекомендуется назначение Варфарина под контролем МНО в течение 3–6 месяцев. Однако большинство исследователей считают, что применение НМГ в течение 3–6 месяцев в дозе 60–75% от первоначальной более эффективно, чем назначение Варфарина [7, 9, 17].

При профилактическом применении целевой уровень анти-Ха активности составляет 0,1–0,5 МЕ/мл;

при применении более высоких доз в лечебных целях — 0,6–1,0 МЕ/мл (при применении один раз в день) или 1,0–2,0 МЕ/мл (при применении 2 раза в день). Анти-Ха-активность определяется через 4 часа после инъекции НМГ.

Минимальная доза гепарина — 5000 ЕД подкожно 2 раза в сутки, средняя доза — 5000 ЕД 3 раза в сутки. При этом целевой уровень АЧТВ должен составлять 1,5–2,5 и соответствовать уровню анти-Ха-активности 0,35–0,7 ЕД/мл [4]. Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбоемболических осложнений, указаны в табл. 31.7.

Всем онкологическим пациентам, проходящим лечение в условиях стационара, также показана профилактика тромботических осложнений НМГ и НФГ вне зависимости от сроков пребывания в стационаре.

Однако в большинстве руководств не рекомендуется проведение рутинной профилактики у онкологических больных, проходящих курсы адъювантной или послеоперационной химиотерапии амбулаторно.

Также дискуссионным является вопрос профилактического применения гепаринов у пациентов с длительно установленными венозными катетерами, как периферическими, так и центральными.

Кроме того, несмотря на ряд пилотных исследований, показавших, что применение гепарина увеличивает продолжительность жизни у онкологических больных, на настоящий момент нет оснований для длительного применения их у пациентов без тромботических осложнений в анамнезе. При этом следует отметить два важных обстоятельства.

1. Противотромботические препараты, и в первую очередь НМГ, у онкологических пациентов не только показаны как профилактика тром-

Таблица 31.7

Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбоемболических осложнений

Препарат НМГ	Профилактика ВТЭ		Лечение ВТЭ
	Средний риск	Высокий риск	
Эноксапарин	40 мг 1 раз в сутки	40 мг 2 раза в сутки	1 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки
Далтепарин	5000 ЕД 1 раз в сутки	5000 ЕД 2 раза в сутки	200 ЕД/кг 1 раз в сутки или 100 ЕД/кг 2 раза в сутки (максимум 180 мг в сутки)
Надропарин кальция	0,3 мл 1 раз в сутки	До 50 кг — 0,4 мл. 50 и более кг — 0,6 мл или 0,3 мл 2 раза в день	171 МЕ/кг в сутки — специальная форма надропарина кальция (Фраксипарин Форте). При весе менее 50 кг — 4100 МЕ; 50–70 кг — 6150 МЕ, более 70 кг — 9200 МЕ 2 раза в сутки (максимум 17 100 МЕ в сутки)
Тинзапарин	3500 ЕД в сутки	50–75 ЕД/кг в сутки	175 ЕД/кг 1 раз в сутки (максимум 18 000 ЕД в сутки)
Ревипарин	1750 ЕД в сутки	4200 ЕД 2 раза в сутки	45–69 кг — 4200 ЕД. Более 60 кг — 6300 ЕД 2 раза в сутки



богеморрагических осложнений, но и как патогенетически обусловленная профилактика роста опухоли и метастазирования (патогенез см. выше).

2. Назначение антикоагулянтной терапии показано: а) на всех стадиях распространения опухоли, б) должна сопровождать и хирургическое лечение, и последующие курсы химио-, лучевой и гормональной терапии.

Не следует забывать, что одним из достоинств терапии НМГ у онкологических пациентов является профилактика ятрогенных тромбеморрагических осложнений.

При периперативной профилактике НМГ следует учитывать следующие составляющие повышенного риска интра- и послеоперационных геморрагических осложнений: препарат, операция, пациент. Характеристики препарата включают вид НМГ, дозу, антикоагулянтный ответ, время назначения и метод введения. Важное значение имеют тип хирургической операции, ее травматичность и длительность.

Со стороны пациента играют важную роль такие факторы, как возраст, применение нестероидных противовоспалительных препаратов незадолго до операции или других препаратов, потенцирующих эффект НМГ, и наличие злокачественной опухоли.

Наиболее высок риск геморрагических осложнений у онкологических больных и больных, получающих НПВС или другие потенцирующие эффект НМГ препараты. Только учет всех вышеперечисленных факторов может способствовать снижению риска периперативных геморрагических осложнений.

В течение последних 30 лет профилактика венозных тромбозов и ТЭЛА с помощью малых доз нефракционированного гепарина, вводимого в область живота, стала классической методологией, высокая эффективность которой неоднократно подтверждалась на десятках тысяч больных в многоцентровых рандомизированных исследованиях. В последние годы она уступила место еще более эффективной и безопасной методике профилактики тромбозов и тромбоземболии низкомолекулярными гепаринами, относящимися ко второму поколению препаратов группы гепарина.

На основании вышеизложенного можно заключить, что низкомолекулярный гепарин является препаратом выбора не только для лечения тромботических осложнений и профилактики тромбофилических состояний у онкологических больных, но и для профилактики опухолевого роста и метастазирова-

ния. При этом НМГ просты в применении, не требуют постоянного лабораторного контроля, более безопасны по сравнению с препаратами других групп.

Мы считаем оправданным назначение специфической профилактики тромботических осложнений не только в периперативном периоде и при проведении курсов химио- и лучевой терапии. Поскольку действие низкомолекулярного гепарина не ограничивается профилактикой тромбеморрагических осложнений, а направлено на профилактику тромбофилии в целом, то можно ставить вопрос о назначении НМГ с момента обнаружения новообразования как профилактики роста и метастазирования опухоли. Однако на данный момент пока что не проведено исследований, которые могут подтвердить данные рекомендации. В большинстве зарубежных гайд-лайнов вопрос применения НМГ во время амбулаторного периода лечения онкологических пациентов до сих пор не определен. Однако мы считаем, что при проведении периодического лабораторного контроля назначение НМГ у таких пациентов позволит значительно улучшить течение основного заболевания. Таким образом, следует более широко рассматривать показания к назначению НМГ у онкологических больных: перманентная терапия НМГ показана всем онкологическим пациентам на всех этапах течения заболевания, и только при наличии высокого риска развития геморрагических осложнений терапия НМГ может быть временно прекращена.

**Пероральные антикоагулянты.** Варфарин является одним из наиболее широко применяемых оральных антикоагулянтов во всем мире в первую очередь благодаря большей по сравнению с другими антагонистами витамина К предсказуемости антикоагулянтного эффекта и биодоступности. Хотя варфарин остается практически единственным оральным антикоагулянтом для эффективной длительной профилактики тромбозов и тромбоземболий у пациентов с разнообразной патологией, он не стал «идеальным» противотромботическим препаратом. К основным недостаткам в первую очередь относятся необходимость постоянного контроля, что связано с трудностями подбора адекватной дозы препарата, и осложнения терапии, в частности кровотечения, которые могут оказаться и фатальными. Несмотря на то что в настоящее время появилась возможность более точного контроля варфаринотерапии с помощью МНО, что позволило снизить частоту геморрагических осложнений, тем не менее в некоторых группах паци-

ентов по-прежнему риск геморрагических осложнений остается высоким: прежде всего это относится к пожилым пациентам и пациентам с коморбидными состояниями, что особенно актуально для онкологических больных. Риск осложнений повышается и в тех случаях, когда параллельно необходимо назначение других лекарственных препаратов [15].

Однако было отмечено, что у части пациентов тяжелые кровотечения возникают при терапевтических значениях МНО. Обнаружено, что у некоторых пациентов при терапии варфарином уровень фактора IX падает до 1–3% от нормы, тогда как концентрация других витамин К-зависимых факторов свертывания сохраняется на уровне 30–40% от нормы. При этом такое значительное снижение уровня фактора IX не оказывает влияния на протромбиновое время. Этот феномен был назван селективной повышенной чувствительностью фактора IX к кумаринам. Генетические исследования показали, что ответственными за этот феномен являются две мутации в кодирующей области пропептида, которая ответственна за взаимодействие с карбоксилазой. Карбоксилирование является необходимой реакцией для образования активной формы факторов коагуляционного каскада и катализируется под влиянием витамина К. При наличии описанных мутаций в условиях снижения концентрации восстановленного витамина К под влиянием варфарина наблюдается практически полное нарушение взаимодействия предшественника фактора IX с карбоксилазой. Частота этих мутаций в популяции в среднем составляет 1,5%.

**Перспективы применения селективных ингибиторов Ха-фактора.** Перспективы использования селективных ингибиторов Ха-фактора на данный момент неоднозначны, так как эти препараты являются относительно новой группой антикоагулянтов. Их представителями, доступными для клинического использования, являются: ЭЛИКВИС® (ELIQUIS) — APIXABAN, АРИКСТРА (ARIXTRA) — FONDAPARINUX SODIUM и КСАРЕЛТО® (XARELTO) — RIVAROXABAN. По химической структуре они представляют собой синтетический пентасахарид, избирательно блокирующий Ха-фактор свертывания крови и таким образом предотвращающий образование тромбина.

Фондапаринукс был изучен в крупном рандомизированном исследовании III фазы OASIS — 5/Michangelo. В исследовании сравнивались эффективность и безопасность терапии фондапаринуксом (2,5 мг подкожно 1 раз в сутки в течение 8 дней или до выписки

из стационара) и эноксапарином (1 мг/кг 2 раза в сутки в течение 2–8 дней). К 9-му дню наблюдения клиническая эффективность оказалась практически одинаковой в группах фондапаринукса и эноксапарина. При этом у пациентов, получавших фондапаринукс, частота кровотечений, как серьезных, так и незначительных, была достоверно ниже (соответственно 2,2% против 4,1%;  $p < 0,001$  и 1,1% против 3,2%;  $p < 0,001$ ). Использование фондапаринукса по сравнению с эноксапарином приводило к достоверному снижению смертности в течение 30 дней (2,9 против 3,5%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97;  $p = 0,02$ ). Протективный эффект фондапаринукса сохранялся в течение 6 месяцев. Среди пациентов, подвергшихся чрескожным вмешательствам (ЧКВ), в течение 8 дней после рандомизации отмечалось увеличение риска катетериндуцированных тромбозов (0,4 против 0,9%; ОР 3,59; 95% ДИ 1,64–7,84;  $p = 0,001$ ), что не приводило к различию по комpositивной точке (смерть, ИМ, инсульт) (30 дней: 7,4 против 7,4%; ОР 1,00; 95% ДИ 0,83–1,20;  $p = 0,99$ ) и существенному снижению пользы препарата: комбинированный показатель смерти, ИМ, инсульта, больших кровотечений не отличался под данным как девяти-, так и 30-дневного периода наблюдения. Таким образом, фондапаринукс следует использовать в качестве антикоагулянта у больных с высоким риском кровотечений, а также и у тех, которым не предполагается выполнение катетеризации в ближайшее время.

В данный момент есть только одно исследование фондапаринукса при стандартных абдоминальных вмешательствах у пациентов с высоким риском тромботических осложнений, где препаратом сравнения был далтепарин [34]. В нем 2048 пациентов были рандомизированы на группы лечения фондапаринуксом (2,5 мг один раз в сутки) или далтепарином (5000 ЕД один раз в сутки). К 10-му дню наблюдения частота тромботических осложнений (все ТГВ + ТЭЛА) составила 4,6% в группе фондапаринукса против 6,1% в группе далтепарина (относительный риск 0,73; 95% ДИ 0,52–1,09;  $p = 0,14$ ). При этом частота больших кровотечений была недостоверно меньше, чем в группе далтепарина (2,4 против 3,4%;  $p = 0,12$ ). Таким образом, не были продемонстрированы какие-либо значимые преимущества фондапаринукса.

Другими представителями данной группы лекарственных средств являются аписабан (торговое название ЭЛИКВИС®) и ривароксабан (Ксарелто). Данные препараты проявили высокую эффективность



в клинических испытаниях по профилактике инсульта и снижения смертности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, что послужило поводом для проведения дополнительных исследований среди онкологических больных (Department of Medicine and Hematology Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA; Department of Medical Oncology, Dana Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA) [26].

Апиксабан является высокоселективным ингибитором фактора свертывания крови Ха. Фармацевтические компании «Bristol-Myers Squibb Co.» и «Pfizer Inc.» опубликовали в издании «The New England Journal of Medicine» результаты клинических исследований AVERROES и ARISTOTLE препарата апиксабан. Исследования были проведены в 36 странах при участии исследовательского института здравоохранения (Population Health Research Institute) при университете Мак-Мастера (McMaster University, Канада) и организации «Hamilton Health Sciences» (Гамильтон, Канада). Согласно данным, полученным в ходе исследования, у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым противопоказана терапия антагонистами витамина К, в частности варфарином, апиксабан показал статистически достоверное снижение риска развития инсульта или системной эмболии по сравнению с ацетилсалициловой кислотой без значительного повышения вероятности кровотечений, в т.ч. внутричерепного или кровотечения со смертельным исходом. Кроме того, не наблюдалось существенных отличий по риску геморрагического инсульта для апиксабана и ацетилсалициловой кислоты. Также апиксабан продемонстрировал лучшие результаты по сравнению с ацетилсалициловой кислотой при оценке эффективности снижения риска инсульта, системной эмболии, инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий [13].

Ривароксабан (Ксарелто) — пероральный прямой ингибитор Ха-фактора свертывания крови — показал в четырех масштабных клинических рандомизированных исследованиях в рамках программы RECORD превосходящую эффективность по сравнению с эноксапарином в качестве средства профилактики ВТЭО при схожей безопасности [28].

Эффективность и безопасность ривароксабана также изучалась в наблюдательном исследовании XAMOS (Xarelto in the prophylaxis of post-surgical venous thromboembolism after elective Major Orthopaedic Surgery of hip or knee), которое проводилось в 250 медицинских центрах 37 стран с вклю-

чением 17 701 пациентов. Это было открытое неинтервенционное наблюдательное исследование, в котором сравнивались ривароксабан и стандартные препараты, используемые для профилактики тромбоземболических осложнений (НМГ, фондапаринукс, антагонисты витамина К). Оценка эффективности и безопасности препаратов проводилась при выписке пациента из стационара, через 1 неделю после отмены препарата и через 3 месяца после операции, и включала в себя регистрацию всех случаев нежелательных явлений, кровотечений, симптоматических тромбоземболических осложнений и летальность от любых причин в этот период. В группе сравнения подавляющее большинство пациентов (81,7%) с целью профилактики ВТЭО получали НМГ, 7,9% — фондапаринукс, 5,5% — дабигатран, 4,9% — другие антикоагулянты. Группы были сравнимы по демографическим параметрам, типу перенесенных вмешательств и наличию сопутствующих заболеваний.

По результатам исследования XAMOS, препарат ривароксабан по сравнению со стандартной терапией приводил к значительно меньшей частоте всех тромботических событий (0,89 и 1,35% соответственно) и венозных тромбоземболических осложнений с клиническими симптомами (0,65 и 1,02% соответственно), а также меньшей частоте развития тромбоцитопении при сходной общей частоте кровотечений.

**Селективные ингибиторы тромбина.** К другим перспективным представителям антикоагулянтов относятся селективные ингибиторы тромбина. Их механизм действия представлен обратимым или необратимым ингибированием тромбина и, как следствие, тромбин-индуцированной активацией и агрегацией тромбоцитов. В противоположность гепарину антитромботическое действие прямых ингибиторов тромбина не зависит от присутствия в плазме крови антитромбина III; они не связываются с протеинами плазмы, предотвращают индуцированную тромбином активацию тромбоцитов, эффективно инактивируют тромбин, связанный с фибриновым тромбом, т.е. оказывают более избирательное действие на тромбообразование [27].

Класс прямых ингибиторов тромбина представлен следующими препаратами: аргатробан, иногатран, эфегатран, ксимелагатран.

В 2014 г. было опубликовано исследование, в ходе которого сравнивалось влияние селективных ингибиторов тромбина и препаратов антагонистов витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с целью профилактики системной эмболии.

Первая группа получала дабигатран 110 мг два раза в день и 150 мг дважды в день; AZD0837 300 мг один раз в день, ксимелагатран 36 мг дважды в день, которые сравнивались с АВК варфарином. Общий риск смещения и статистической неоднородности исследований были низкими.

В результате исследования авторы пришли к неоднозначным выводам: шансы сосудистой смерти существенно не различались между всеми прямыми ингибиторами тромбина и варфарина (отношение шансов (ОШ) 0,94, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,85 до 1,05). Анализ чувствительности по дозе дабигатран на снижение ишемических событий и сосудистой смертности показал, что дабигатран 150 мг дважды в день превосходил варфарин, хотя оценка эффекта была на границе статистической значимости (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75 до 0,99). Частота тяжелых кровотечений, в т.ч. геморрагических инсультов, была ниже с селективными ингибиторами тромбина (ОР 0,87, 95% ДИ 0,78 до 0,97). Неблагоприятные события, которые привели к прекращению лечения, достоверно чаще встречались с селективными ингибиторами тромбина (ОР 2,18, 95% ДИ 1,82 до 2,61). Смертность была одинаковой как у селективных ингибиторов тромбина и варфарина (ОР 0,91, 95% ДИ 0,83 до 1,01).

Таким образом, по результатам данного исследования можно сделать вывод о том, что группа селективных ингибиторов тромбина обладает не меньшим

эффектом по сравнению с АВК, а также имеет определенный плюс в виде снижения риска развития тяжелых кровотечений и геморрагических инсультов. Однако, так как общая смертность в обеих группах была одинакова, мы не можем говорить о существенной разнице в развитии риска системной эмболии [11].

В другом рандомизированном исследовании оценивали действие ксимелагатрана по сравнению с эноксапарином в послеоперационном периоде. В группе пациентов, получавших мелагатран/ксимелагатран, общий уровень ВТЭО был достоверно ниже, чем в группе НМГ (эноксапарина) — 20,3 против 26,6% (снижение относительного риска на 24%), а уровень «тяжелых» ВТЭО — 2,3 против 6,3% (снижение относительного риска на 63%). Статистически достоверных различий по числу кровотечений, требующих проведения повторных операций, выявлено не было [25].

Достоинства и недостатки различных классов антикоагулянтов [26] представлены в табл. 31.8.

Безусловно, любая терапия, особенно антикоагулянтная, требует учета конкретной клинической ситуации и обязательного учета возможных противопоказаний. Важно помнить изречение одного из ведущих специалистов по антикоагулянтной терапии профессора Терлика: «Противопоказанием для назначения антикоагулянтной терапии является незнание патофизиологии тромбогеморрагических состояний и фармакологии антикоагулянтов. Эффективность

Таблица 31.8

Достоинства и недостатки различных классов антикоагулянтов

Признаки	АВК	НМГ	Прямые ингибиторы тромбина
Достоинства	Пероральное применение. Обширные клинические испытания. Возможность контролировать антикоагулянтную активность. Наличие антидота. Возможность применения при почечной недостаточности	Быстрое наступление терапевтического эффекта. Мало взаимодействий с другими препаратами. Обширные клинические испытания. Возможность контролировать антикоагулянтную активность. Не требуется постоянный лабораторный контроль	Пероральное применение. Быстрое наступление терапевтического эффекта. Мало лекарственных взаимодействий с другими препаратами. Отсутствие нужды в лабораторном контроле
Недостатки	Отсутствие моментального эффекта. Множество взаимодействий с другими лекарствами и пищевыми продуктами. Тяжелый подбор индивидуальной дозы. Узкое терапевтическое окно. Требуется частый лабораторный контроль	Парентеральное введение. Отсутствие антидота. Не рекомендуется при почечной недостаточности. Требуется строгое наблюдение применения	Небольшое количество клинических испытаний. Отсутствие антидота. Требуется осторожность применения при почечной недостаточности. Требуется строгое наблюдение применения

препарата в руках знающего специалиста приносит необычайно положительные результаты; в руках же специалиста, не владеющего достаточными знаниями, применение антикоагулянтов может представлять дополнительную опасность для жизни пациентов».

## Литература

1. Воробьев А.В. Злокачественные заболевания и тромбозы // Вопросы акуш., гинек. и перинат. — 2008. — № 2. — Т. 7. — С. 18–25.
2. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. — М.: Триада-Х, 2008. — 650 с.
3. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Чабров А.М. Значение оценки маркеров тромбофилии при проведении химио- и лучевой терапии у онкологических больных // Материалы Российского медицинского Форума-2006 «Фундаментальная наука и практика» 18–20 октября 2006 г.
4. Цыб А.Ф., Сушкевич Г.Н., Балуда М.В. и др. Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (солидные образования): пособие для врачей. — Обнинск, 2008. — 42 с.
5. Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A. et al. Randomized doubleblind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high-risk abdominal surgery: the PEGASUS Study [abstract] // Blood. — 2003. — V. 102. — 15 p.
6. Altinbas M., Coskun H.S., Er O. et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer // J. Thromb. Haemost. — 2004. — V. 2. — P. 1266–1271.
7. Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004, Sep. — V. 126 (3 Suppl.). — S. 204–233. — Erratum in: Chest. — 2005. — V. 127 (1). — P. 415–416.
8. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer // N. Engl. J. Med. — 2002. — V. 346. — P. 975–980.
9. Bona R.D., Hickcy A.D., Wallace D.M. Warfarin is safe as secondary prophylaxis in patients with cancer and a previous episode of venous thrombosis // Am. J. Clin. Oncol. — 2000. — V. 23. — P. 71–73.
10. Borsig L., Wong R., Feramisco J. Heparin and cancer revisited: Mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — V. 98. — P. 3352–3357.
11. Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126 (3 Suppl.). — S. 401–428.
12. Dolovich L., Ginsberg J.S., Douketis J.D. et al. A meta-analysis comparing low molecular weight heparins to unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency // Arch. Intern. Med. — 2000. — V. 160. — P. 181–188.
13. Eikelboom J.W., Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks // J. Thromb. Haemost. — 2007. — V. 5 (Suppl. 1). — P. 255–263.
14. Falanga A. Mechanism of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy // Haemostasis. — 1998. — V. 28. — Suppl. 3. — P. 50–60.
15. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients // Acta Haematol. — 2001. — V. 106 (1–2). — P. 33–42.
16. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS) // J. Clin. Oncol. — 2004. — V. 22. — P. 1944–1948.
17. Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M. et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism // N. Engl. J. Med. — 2003. — V. 349. — P. 631–639.
18. Kleber F.X., Flosbach C.W., Koppenhagen K. Comparison of the low molecular weight heparin enoxaparin with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic events in patients with heart failure NYHA III/IV (PRINCE II study) // Circulation. — 1999. — V. 100 (Suppl. 1). — P. 1–619.
19. Klerk C.P., Smorenburg S.M., Otten H.M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy // J. Clin. Oncol. — 2005. — V. 23. — P. 2130–2135.
20. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // N. Engl. J. Med. — 2003. — V. 349. — P. 146–153.

21. *Levine M.N., Lee A.Y.* Treatment of venous thrombosis in the cancer patient // *Acta Haematol.* — 2001. — V. 106 (1–2). — P. 81–87.
22. *Ludwig R.J., Alban S., Bistrrian R. et al.* The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo // *Thromb Haemost.* — 2006. — V. 95. — P. 535–540.
23. *Monreal M., Davant E.* Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients // *Acta Haematol.* — 2001. — V. 106 (1–2). — P. 69–72.
24. *Nasir F.A., Patel H.K., Scully M.F. et al.* The low molecular weight heparins dalteparin sodium inhibits angiogenesis and induces apoptosis in an experimental tumour model (abstract 2993) // *Blood.* — 2003. — V. 102.
25. *New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient.* [theoncologist.com/article/new-oral-anticoagulants-and-cancer-patient](http://theoncologist.com/article/new-oral-anticoagulants-and-cancer-patient).
26. *Kenneth A., Bauer M.D.* New Anticoagulants: Anti IIa vs Anti Xa — Is One Better? // *J. of Thromb. and Thrombolysis.* — 2006. — V. 21. — Issue 1. — P. 67–72.
27. *Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // *Blood.* — 2002. — V. 100. — № 10. — P. 3484–3488.
28. *Prandoni P., Falanga A., Piccioli A.* Cancer and venous thromboembolism // *Lancet Oncol.* — 2005. — V. 6 (6). — P. 401–410.
29. *Shaker A. Mousa.* Low-Molecular-Weight Heparin in Thrombosis and Cancer // *Seminars in thrombosis and hemostasis.* — 2004. — V. 30. — P. 25–29.
30. *Samama M.M.* An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — V. 160. — P. 3415–3420.
31. *Vorobiev A.V., Makatsaria A.D., Chabrov A.M.* Thrombophilia markers in cancer patients during chemotherapy and radiation therapy // *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis.* — 2006. — V. 35 (1–2). — P. A20.
32. *van Dongen C.J., Mac Gillavry M.R., Prins M.H.* Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. — Issue 3. — Art. № CD003074.
33. *von Tempelhoff G.F., Harenberg J., Niemann F. et al.* Effect of low molecular weight heparin (certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: a prospective randomized double-blind trial // *Int. J. Oncol.* — 2000. — V. 16. — P. 815–824.
34. *Zacharski Leo R.* Malignancy as a solid-phase coagulopathy: implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer // *Seminars in thrombosis and hemostasis.* — 2003. — V. 29. — P. 239–246.
35. *Vignoli A., Marchetti M., Balducci D. et al.* Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties // *Haematologica.* — 2006. — V. 91 (2). — P. 207–214.

В последние десятилетия значительно возрос интерес клиницистов и представителей теоретических дисциплин к так называемому метаболическому синдрому (МС), представляющему собой сочетание нарушения жирового обмена (ожирения), артериальной гипертонии, нарушений липидного и углеводного обменов (развитие сахарного диабета 2-го типа). Этот интерес не случаен, так как практически врачам давно известно, что при ожирении отмечается высокий риск развития ССЗ, ранняя инвалидизация и преждевременная смертность.

В 1997 г. эксперты ВОЗ назвали ожирение эпидемией XX века. В настоящее время ожирение является актуальной медико-социальной проблемой.

Ожирение — это избыточное накопление жировой ткани в организме, приводящее к увеличению массы тела на 20% и более. Основное условие увеличения массы тела — длительное превышение поступления извне энергии, необходимой организму для поддержания основного обмена. Этот избыток энергии накапливается в организме человека в виде липидов жировой ткани.

Эксперты ВОЗ рассматривают ожирение как неинфекционную эпидемию: так, около 30% жителей планеты страдают избыточной массой тела (16,8% — женщины, 14,9% — мужчины).

В России имеет место сходная ситуация: около 30% лиц имеют ожирение и 25% — избыточную массу тела. Среди женщин избыточная масса тела отмечается почти у 50%, а среди мужчин — у 30% лиц. Количество лиц, имеющих избыточный вес, прогрессивно

увеличивается. За каждые 10 лет этот рост составляет 10% от их прежнего количества. В экономически развитых странах число беременных с этой патологией достигает 15,5–26,9%.

Взаимосвязь между ожирением, гиперинсулинемией (ГИ), инсулинорезистентностью (ИР), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), артериальной гипертонией (АГ), гипертриглицеридемией и атеросклерозом признавалась еще в начале 1960-х годов в работах многих исследователей.

Ещё в 1956 г. J. Vague отметил большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний у больных с центральным (абдоминальным) типом ожирения. В настоящее время абдоминальный тип ожирения является составной частью МС (иначе — синдрома X). Концепция метаболического синдрома дает представления о механизмах, ведущих к развитию сопутствующих заболеваний при ожирении.

История изучения МС начинается в 1968 г., когда В.Н. Серов впервые ввел понятие «послеродовый нейроэндокринный синдром», хотя сам автор относит к нему нарушения, развившиеся не только после родов, но и после беременности, закончившейся искусственным или самопроизвольным абортom. В 1980 г. немецкие ученые М. Hanefeld и W. Leonhardt предложили термин «метаболический синдром». И только 20 лет спустя, в 1988 г., G.M. Reaven ввел термин «синдром X» в своей лекции в журнале Американской ассоциации по диабету. G.M. Reaven представил концепцию синдрома X, объединяющего по механизмам

возникновения артериальную гипертонию, инсулинонезависимый сахарный диабет (ИНСД), дислипидемию и атеросклероз. G.M. Reaven не отнес абдоминальное ожирение к числу обязательных признаков синдрома.

Но уже в 1989 г. N. Kaplan ввел термин «смертельный квартет» для обозначения сочетания ожирения (особенно верхней половины туловища — абдоминальный тип ожирения), нарушения толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемии, АГ.

Таким образом, позднее в понятие МС было включено ожирение, поскольку результаты проведенных в дальнейшем популяционных и эпидемиологических исследований установили выраженную связь между ожирением и другими компонентами МС.

В научной литературе использовалось большое число терминов для описания комплекса метаболических, гормональных, клинических нарушений, имеющих место при сочетании ожирения и инсулинорезистентности с АГ, ИНСД, дислипидемией и ССЗ:

- ◆ полиметаболический синдром (G. Grepaldi, 1965);
- ◆ метаболический трисиндром (J. Cammus, 1966);
- ◆ синдром «изобилия» (H. Mehnert, 1968);
- ◆ метаболический синдром (M. Hanefeld, W. Leonhardt, 1980);
- ◆ синдром X (G. Reaven, 1989);
- ◆ смертельный квартет (N. Kaplan, 1989);
- ◆ гормонально-метаболический синдром (Bjorntorp, 1991);
- ◆ синдром инсулинорезистентности (R. DeFronzo, 1991);
- ◆ генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь (L.M. Resnick, 1993);
- ◆ смертельный секстет (G. Enzi, 1994);
- ◆ метаболическая петля (Э.Г. Волкова, 1998);
- ◆ метаболический синдром X (Ю.В. Зимин, 1998).

Чаще других в научной литературе употребляются названия метаболический синдром и синдром инсулинорезистентности.

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и ГИ, которые вызывают развитие артериальной гипертонии и нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов.

По результатам I Международного конгресса по предиабету и метаболическому синдрому в Берлине (2005), метаболический синдром — это пандемия XXI века.

В 2001 г. руководство АТФ III (Adult Treatment Pannel III, США) предложило использовать термин «метаболический синдром».

Рабочая группа ВОЗ признала составляющими компонентами метаболического синдрома следующий симптомокомплекс (1998):

- ◆ висцеральное (абдоминальное) ожирение;
- ◆ инсулинорезистентность;
- ◆ гиперинсулинемия;
- ◆ НТГ или СД 2-го типа;
- ◆ артериальная гипертензия;
- ◆ дислипидемия;
- ◆ нарушения гемостаза;
- ◆ гиперурикемия;
- ◆ микроальбуминурия.

Но в настоящее время понятие метаболического синдрома расширяется. В него стали включать гиперандрогению у женщин, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гипертрофию левого желудочка, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, гиперлептинемия, лептинорезистентность, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической нервной системы, оксидативный стресс, провоспалительный статус, протромботический статус (повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 — PAI-1).

В начале 1980-х годов появились данные о метаболических нарушениях у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников. Речь идет о развитии гипергликемии, дислипидемии, гипертензии и связанных с ними таких заболеваний, как СД 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания. Причем эти заболевания у женщин с СПКЯ манифестируют в относительно молодом возрасте — 3–4-м десятилетии жизни. В частности, было показано, что СПКЯ часто сопутствуют ИР и, как следствие, ГИ независимо от массы тела.

Как упоминалось выше, при МС имеет место оксидативный стресс, активизация перекисного окисления липидов. Изменения углеводного и липидного обменов при МС выступают основными факторами усиления процессов свободнорадикального окисления, что обуславливает большую потребность организма в биоантиоксидантах, в том числе и в витаминах — антиоксидантах. В защите организма от свободных радикалов большую роль играют витамины А, С, Е. Активно на энергетические процессы в организме влияет достаточное поступление вита-

минов группы В (В<sub>1</sub>, РР, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>), которые являются важными участниками метаболических реакций в организме. По данным ряда авторов, витаминный статус у больных с МС характеризуется дефицитом в организме витаминов А, Е и С, который усиливается при прогрессировании клинко-метаболической декомпенсации и тяжести течения ИНСД. В исследованиях было показано, что использование в комплексной терапии МС витаминных и минеральных комплексов, антиоксидантов приводит к снижению содержания продуктов перекисного окисления липидов в плазме и эритроцитах, способствует более быстрой и полной компенсации заболевания без усиления традиционной медикаментозной терапии. При этом происходит нормализация не только нарушений углеводного обмена, но и липидного обмена, витаминного статуса, а также артериального давления и функциональной активности миокарда, а также уменьшение степени выраженности клинической симптоматики.

В ряде исследований было показано, что дефицит витамина D может быть фактором риска развития МС.

Установлено, что при МС и СД, как правило, отмечается выраженный дефицит магния. И дефицит магния часто сопровождается дефицитом или предельно низким уровнем витамина В<sub>6</sub>. Одними из клинических проявлений дефицита магния являются: склонность к тромбообразованию и нарушениям сердечного ритма, вплоть до фатальных; повышение общего и периферического сосудистого сопротивления; увеличение уровня холестерина в крови и ускорение развития атеросклероза.

В исследовании J. Такава и соавт. (2005) показано, что дефицит магния во время беременности может приводить не только к метаболическим нарушениям у матери и плода, но и способствовать развитию внутриутробной задержки роста плода, а после рождения может привести к развитию МС у человека как в детском, так и в более старшем возрасте.

Для лиц с МС, особенно с гипертензией и СД, по-видимому, требуется ежедневный прием дополнительных количеств магния. Дефицит магния на фоне витаминного дисбаланса у лиц с МС усугубляет имеющуюся эндотелиопатию в условиях ИР, ГИ, провоспалительного и протромботического статуса, имеющих место при МС.

Таким образом, МС — это многогранный синдром, который у каждого субъекта, в зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности

и внешнего воздействия (снижение физической активности, переизбыток и др.), может проявиться различными заболеваниями.

В 2003 г. Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) предложила следующие критерии для диагностики МС:

*1 и более из нижеперечисленных критериев:*

- ◆ ИБС (ишемическая болезнь сердца), АГ, синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая болезнь печени, акантокератодермия;
- ◆ семейный анамнез СД 2-го типа, АГ или ИБС;
- ◆ гестационный диабет в анамнезе или нарушения толерантности к глюкозе;
- ◆ неевропейская раса;
- ◆ малоподвижный образ жизни;
- ◆ ИМТ (индекс массы тела) > 25 кг/м<sup>2</sup> и/или ОТ (окружность талии) > 40 дюймов (> 100 см) у мужчин и > 35 дюймов (87,5 см) у женщин;
- ◆ возраст старше 40 лет.

*2 и более из нижеперечисленных критериев:*

- ◆ ТГ (триглицериды) > 150 мг/дл (> 1,7 ммоль/л);
- ◆ ЛПВП (липопротеины высокой плотности) < 40 мг/дл (< 1,0 ммоль/л) у мужчин, < 50 мг/дл (< 1,2 ммоль/л) у женщин;
- ◆ АД (артериальное давление) > 130/85 мм рт. ст.;
- ◆ глюкоза натощак 110–125 мг/дл или через 2 ч после нагрузки 140–200 мг/дл.

В апреле 2005 г. Международная федерация по диабету определила единые критерии постановки диагноза МС.

Обязательным критерием МС является центральный тип ожирения: окружность талии > 94 см у мужчин, > 80 см у женщин (европеоидная раса). Плюс минимум 2 из 4 критериев:

- 1) триглицериды ≥ 150 мг/дл (≥ 1,7 ммоль/л) или специфическое лечение дислипидемии;
- 2) ЛПВП < 40 мг/дл (< 1,03 ммоль/л) у мужчин, < 50 мг/дл (< 1,29 ммоль/л) у женщин или специфическое лечение;
- 3) АД > 130/85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия;
- 4) глюкоза натощак ≥ 100 мг/дл (≥ 5,6 ммоль/л) или ранее выявленный сахарный диабет 2-го типа.

Особо следует сказать об оценке степени ожирения. Имеется следующая классификация по степеням ожирения (табл. 32.1)

В западной литературе избыток веса чаще оценивают по индексу массы тела или по индексу Кеттле. Он определяется путем деления массы тела в килограммах на величину роста в метрах, возведенную в квадрат.



Таблица 32.1

## Классификация степени ожирения

Международная группа по ожирению (ЮФТ)	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
Недостаточная масса тела	< 18,5
Нормальный диапазон массы тела	18,5–24,9
I степень (избыточная масса тела)	25,0–29,9
IIa степень (ожирение)	30,0–34,9
IIb степень (резко выраженное ожирение)	35,0–39,9
III степень (очень резко выраженное ожирение)	> 40,0

В этиопатогенезе МС выделяют 2 группы факторов: генетические и средовые. Эпидемиологические исследования позволили сформулировать гипотезу «экономичного (бережливого) генотипа» как основы его развития. Лица, проживающие в неблагоприятных условиях, должны обладать максимальной способностью к накоплению энергии в виде жировой ткани в благоприятный период. При смене условий среды на благоприятные генотип реализуется в нарушении толерантности к глюкозе или ожирении. Альтернативная гипотеза носит название фетального программирования и указывает на большое влияние внутриутробного питания в развитии МС. Сниженная масса тела при рождении является маркером повышенного риска возникновения ИР.

При проведении семейных исследований выявлено, что снижение физической активности и высокоуглеводный характер питания — это главные причины того, что заболеваемость МС приобретает характер эпидемии. МС страдает около 25% населения западных стран. Высокая частота встречаемости МС в некоторых этнических группах доказывает существование генетической предрасположенности не только к частоте его возникновения, но и к тяжести клинических проявлений.

Гипотеза, предложенная в 1990 г. британским эпидемиологом Дэвидом Баркером (р. 1939), гласит, что задержка внутриутробного развития плода, низкий вес при рождении и преждевременные роды имеют причинно-следственную связь с истоками гипертонии, ишемической болезни сердца и инсулинонезависимого сахарного диабета в среднем возрасте. Гипотеза Баркера сформулирована на основе полученных данных когортного исследования, которые показали значительную связь между возникновением гипертонии и ишемической болезни сердца в среднем возрасте и преждевременных родов или низким весом при рождении.

Висцеральная жировая ткань — один из ведущих факторов, инициирующих развитие и прогрессирование ИР и основных проявлений МС.

Как показали исследования последних лет, жировая ткань — это диффузная эндокринная железа, которая обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует целый спектр гормонов и биологически активных веществ (лептин, ангиотензин II, цитокины, PAI-1, TNF- $\alpha$ ), которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе и развитие ИР.

Особое внимание специалистов ожирение привлекло в 1980–1990-е годы, хотя его связь с гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2-го типа и другой патологией известна давно. Длительное время считали, что главная функция жировой ткани — функция депо энергетических ресурсов, сохраняемых в виде эндогенных триглицеридов: в жировой ткани содержится до 87% всех липидов организма.

Новые исследования функции жировой ткани привели к отказу от ее оценки в качестве пассивного депо энергии. Выяснено, что жировая ткань представляет собой метаболически значимый и высокоактивный эндокринный орган, не только способный отвечать на сигналы других систем (нервная и эндокринная), но и обладающий способностью продуцировать ряд компонентов с гормоноподобным действием.

В комплекс, обозначаемый «жировой тканью», помимо жировых клеток (адипоциты), включают также нервную ткань, сосуды, соединительнотканый матрикс и компоненты системы иммунитета. Установлено, что функцию эндокринного органа выполняет весь комплекс жировой ткани, а не только адипоциты.

В жировой ткани осуществляется наиболее интенсивный и полный метаболизм стероидных гормонов (активация, конверсия и инактивация), что связано с ее способностью экспрессировать все необходимые для этого ферменты. Например, благодаря продукции P450 ароматазы, жировая ткань обеспечивает высокую степень конверсии андрогенов (андростендион, тестостерон) в эстрон и эстрадиол. При этом в жировой ткани возможно значимое увеличение пула эстрадиола, что связано с действием фермента 17 $\beta$ -гидростероиддегидрогеназы. Как известно, этот фермент конвертирует превращение эстрона в эстрадиол и эстрадиола в эстрон, однако преобладает образование объемов эстрадиола.

При выпадении функции яичников (естественная или хирургическая менопауза) жировая ткань становится одним из главных источников эстрогенов

и андрогенов у женщин, концентрация которых в сыворотке крови в значительной степени зависит от массы жировой ткани. Под влиянием указанного энзима в адипоцитах осуществляется и конверсия андрогенов — андростендиона и тестостерона. Висцеральная жировая ткань также экспрессирует энзим 5 $\alpha$ -редуктазу, который обеспечивает образование дигидротестостерона, самого потенциального андрогена.

В жировой ткани происходит образование кортизола из кортизона, глюкокортикостероида, не обладающего активными свойствами. Таким образом, содержание кортизола в организме частично связано и с объемом жировой ткани. Очевидным следствием этого является углубление нарушений гомеостаза глюкозы параллельно нарастанию степени висцерального ожирения.

Локализация жировых отложений (подкожный, висцеральный жир) влияет на преимущественную секрецию тех или иных гормонов и других компонентов.

Также доказана роль адипоцитов в секреции ряда цитокинов, в том числе таких участников многих патофизиологических процессов, включая реакции системного воспаления, как IL-6 и TNF- $\alpha$ .

Продуцируемый жировой тканью резистин усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов. Полагают, что резистин проявляет черты провоспалительного цитокина, являясь связующим звеном между системным воспалением, ИР и ожирением. Также установлено повышение его концентрации у лиц с хроническими воспалительными заболеваниями почек, не страдающих ИР. Возможно, что резистин могут продуцировать клетки, находящиеся в состоянии воспаления.

В последнее время обнаружена ассоциация МС, который классически сопровождается ИР, висцеральным ожирением, АГ, дислипидемией с повышенным уровнем PAI-1. Особое внимание в настоящее время уделяется изучению тромбофилических осложнений при МС.

Тромбофилия — повышенная склонность к тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям, которая может быть вызвана приобретенными или генетическими дефектами гемостаза, а также их сочетанием.

Термин «тромбофилия» впервые был введен О. Egeberg в 1965 г. для описания тенденции к венозным тромбозам в одной из норвежских семей с дефицитом антитромбина III (АТ III). Позже этот термин широко внедрился в клиническую практику и стал объединять множество расстройств, сопровождаю-

щихся повышенной предрасположенностью к тромбозам, включая как наследственные, так и приобретенные их формы. Со времени открытия роли дефицита АТ III в развитии тромбофилии взгляды на патогенез тромбозов и тромбоэмболических осложнений претерпели значительные изменения. Это связано с выявлением новых форм генетически обусловленных и приобретенных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозам. И последние открытия можно назвать поистине революционными, поскольку выяснилась роль тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и в патогенезе ряда заболеваний и патологических состояний, к которым относятся и акушерские осложнения: привычное невынашивание, гестоз, синдром задержки развития плода (СЗРП), HELLP-синдром (H — гемолиз, EL — повышение уровня печеночных ферментов, LP — снижение тромбоцитов) и др.

Основной причиной *приобретенной тромбофилии* является антифосфолипидный синдром, *генетической* — количественные или качественные дефекты факторов свертывания или естественных антикоагулянтов (дефицит естественных антикоагулянтов — антитромбина III, протеина С, мутация V Leiden, мутация протромбина и пр.).

**Приобретенная тромбофилия.** Под АФС понимают сочетание АФА с артериальными и венозными тромбозами, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами, синдромом потери плода.

Из АФА клинически наиболее значимыми являются волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кофакторам анти-бета-2-гликопротеин-1, антитромбиновые антитела и антианнексиновые антитела.

Диагноз АФС правомерен только при сочетании лабораторных признаков циркуляции АФА и одного клинического проявления или более.

АФС подразделяется на первичный и вторичный. При первичном АФС аутоиммунные заболевания отсутствуют. АФС на фоне аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, заболевания соединительной ткани), инфекционных процессов является вторичным.

Иммунные нарушения при АФС реализуются, как правило, через систему гемостаза — в частности, через тромбофилию. Развитие тромбофилии (склонности к тромбозам) при АФС связано с подавлением естественной антикоагулянтной системы протеина С и фибринолиза, гиперактивацией тромбоцитов. Антитела к фосфолипидам эндотелиальных клеток

являются причиной эндотелиальных повреждений — эндотелиоза с переключением с естественных «антикоагулянтных» свойств эндотелия на «прокоагулянтные».

**Генетически обусловленная тромбофилия.** Наиболее частыми генетически обусловленными причинами тромбофилии являются мутация фактора V Leiden, мутация протромбина G20210A, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизм гена PAI-1.

Следствием мутации фактора V Leiden становится нарушение функционирования протеина C, представляющего важнейший естественный антикоагулянтный путь. Значимо и влияние этой мутации на фибринолиз. Мутация фактора V Leiden обуславливает пожизненный риск тромбозов, для манифестации которых необходимы дополнительные факторы (прием гормональных контрацептивов, беременность, оперативные вмешательства, иммобилизация и т.д.).

Мутация протромбина G20210A, которая наследуется аутосомно-доминантно, сопровождается повышением уровня протромбина (более 115%). Риск возникновения тромбоза при этой мутации повышается в три раза.

Мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы приводит к повышению концентрации гомоцистеина в крови, что вызывает повреждение сосудистой стенки, нарушая прокоагулянтно-антикоагулянтный баланс. При гипергомоцистеинемии гомоцистеин связывает весь оксид азота, в циркуляторном русле появляется немодифицированный гомоцистеин, который подвергается аутоокислению с образованием супероксида водорода, супероксидных и гидроксильных радикалов. Это приводит к повреждению эндотелия и снижению его защитных функций.

Среди генетических причин тромбофилии доказана роль высоких концентраций PAI-1 (ингибитор активаторов плазминогена) со снижением фибринолитической активности и повышением склонности к тромбозам.

К более редким генетическим формам тромбофилии относятся дефицит антитромбина III, протеина C, протеина S.

Эпидемиологические данные, полученные в ходе нескольких проспективных исследований, позволили сделать предположение о существовании связи между концентрацией фибриногена, другими гемостатическими и фибринолитическими параметрами и возникновением ССЗ. Именно фибриноген и изменения в системе фибринолиза при метаболическом

синдроме являются независимыми и одними из решающих факторов риска возникновения ССЗ. Избыточное накопление висцеральной жировой ткани в настоящее время считается основным фактором в повышении заболеваемости и смертности от ССЗ. Увеличение риска при ожирении связывают с гемодинамическими и метаболическими нарушениями. Так, нарушение метаболизма липопротеинов, гомеостаза инсулина и глюкозы, артериальная гипертензия давно признаны основными факторами риска ССЗ. Изменения в системе гемостаза и фибринолиза дополнительно предрасполагают к развитию ССЗ и являются одними из составляющих МС.

Среди вышеуказанных параметров, независимыми и одними из решающих факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний являются фибриноген и изменения в системе фибринолиза при МС.

Получены многочисленные данные, указывающие на существование причинно-следственной связи между повышением концентрации фибриногена и атеросклеротическими процессами. Известно, что повышение уровня фибриногена может привести к нарушению реологических свойств крови, повысить ее вязкость, т.е. создавать гиперкоагуляционный фон МС.

Определенное значение в увеличении концентрации фибриногена в крови при МС придается влиянию повышенного количества IL-6, выделяемого активированными моноцитами и гладкомышечными клетками. Способствующим тромбообразованию фактором является усиление реакции высвобождения из активированных тромбоцитов тромбоксана A2 и тромбоцитарного фактора роста, влияющих как на состояние сосудистой стенки, так и на гемокоагуляцию.

По предложению Cigolini в 1994 г. гиперфибриногенемия считается составляющей МС наравне с гипертриглицеридемией и гиперинсулинемией.

По данным проведенных эпидемиологических исследований, состояние гиперкоагуляции и нарушение фибринолитической активности очень часто сочетаются с гипертриглицеридемией. Важная роль в тромбогенезе у лиц с ССЗ принадлежит именно высокому уровню фибриногена, VII фактора свертывания, PAI-1, которые являются независимыми факторами риска развития и прогрессирования ССЗ. Высокий уровень PAI-1, VII фактора ассоциируется с ожирением, НТГ, гиперлипидемией, гиперинсулинемией, являющимися признаками МС. Таким образом, нарушения в системе гемостаза и фибринолиза — это дополнительные

предрасполагающие факторы, укладываемые в понятие МС.

Некоторые исследователи (J.D. Brunzell, 1999) считают, что к компонентам МС относится предрасположенность к тромбозам и повышенный уровень PAI-1, поскольку гиперинсулинемия, способствуя отложению жира, обуславливает усиление синтеза в жировой ткани PAI-1, тем самым снижая фибринолиз и способствуя клеточной агрегации.

В 1985 г. получены первые данные о снижении фибринолитической активности у пациентов с МС. Было установлено, что это явление связано с повышением концентрации PAI-1 в плазме крови. Впоследствии именно повышение уровня PAI-1 признано независимым и весьма значимым фактором риска декомпенсации нарушений сердечно-сосудистой системы (ССС), осложнений атеросклероза у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. Активность PAI-1 в плазме крови достоверно коррелирует со степенью ожирения по данным индекса массы тела и соотношению окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), а также с концентрацией циркулирующего С-пептида и инсулина. Следует отметить, что наиболее выраженная связь отмечена между PAI-1 и уровнем инсулина. Триглицеридемия также является важным фактором, определяющим активность PAI-1. У лиц с МС всегда имеет место инсулинорезистентность, которая связана с несколькими факторами риска ССЗ, такими как систолическая АГ, гипертриглицеридемия, увеличение соотношения ОТ/ОБ, нарушение толерантности к глюкозе, ГИ и низкий уровень ЛПВП.

Выявлено, что уровень PAI-1 в плазме крови прямо коррелирует со степенью ИР и, как было доказано в исследованиях, прогнозирует развитие СД. Аналогичная зависимость была обнаружена между активностью PAI-1, уровнем инсулина и триглицеридов в крови у пациентов с ожирением, ишемической болезнью сердца и СД 2-го типа.

При метаболическом синдроме нарушается фибринолитическая активность крови, поскольку ГИ, способствуя отложению жира, обуславливает усиление синтеза в жировой ткани PAI-1, тем самым снижая фибринолиз и способствуя клеточной агрегации. Уровень PAI-1 в плазме коррелирует с рядом метаболических и клинических параметров, таких как сывороточная концентрация триглицеридов, плазменный уровень инсулина, индекс массы тела. Уровень PAI-1 часто повышается при воспалении. Кроме того, отмечается обратная зависимость между уровнем тестостерона и концентрацией инсулина, ЛПВП, хо-

лестерина и PAI-1 у мужчин. Многие исследователи повышение PAI-1 связывают с ГИ, ИР, центральным ожирением и гипертриглицеридемией. Тот факт, что PAI-1 экспрессируется в адипоцитах висцеральной жировой ткани, может объяснить повышение PAI-1 при метаболическом синдроме.

При ожирении уровень PAI-1 в 3 раза больше, чем у здоровых лиц, вне зависимости от концентрации активатора плазминогена.

Патофизиологические основы повышения концентрации и активности PAI-1 у лиц с МС многогранны.

PAI-1 является основным ингибитором активаторов плазминогена. Ген PAI-1 локализован на 7-й хромосоме. Синтез PAI-1 регулируется на уровне транскрипции. Он циркулирует в плазме крови, а также присутствует в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. PAI-1 синтезируется эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками, адипоцитами висцеральной жировой ткани. Эндотелиальные клетки и тромбоциты регулируют выделение PAI-1 в процессе фибринолиза. Комплекс PAI-1 и протеина С взаимодействует с фибрином и блокирует выделение PAI-1 из эндотелия. Индукторами синтеза PAI-1 являются: липосахариды (ЛПС), IL-1, TNF- $\alpha$ , фактор роста тромбоцитов- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), основной фактор роста фибробластов и ангиотензин II. Тромбоциты способствуют выделению и синтезу PAI-1 в эндотелии, секретирова фактор роста тромбоцитов- $\beta$ . В отличие от эндотелия, синтез PAI-1 гепатоцитами не зависит от TNF- $\alpha$ , а происходит под влиянием инсулина. Концентрация PAI-1 в плазме крови составляет 5–20 нг/мл. *In vitro* гепарин способен снижать синтез PAI-1 эндотелиальными клетками.

Регуляция гена PAI-1 осуществляется трансформирующим фактором  $\beta$ , IL-1, TNF- $\alpha$ , тромбином и др. В исследовании, проведенном T. Sandberg и соавт., было показано, что под воздействием прогестерона и трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), фактора роста фибробластов (FGF), эпидермального фактора роста (EGF) в стромальных клетках эндометрия повышался уровень PAI-1 и мРНК, ответственной за синтез PAI-1.

Было установлено, что ГИ в сочетании с гипергликемией и гипертриглицеридемией приводит к более значительному повышению экспрессии этого гена и, соответственно, повышению концентрации PAI-1 в крови. Очевидно, что сочетание этих факторов наблюдается при МС, а значительное отложение жировой ткани способствует высокой степени ингибции фибринолитической активности.

В настоящее время варианты полиморфизма гена PAI-1, а точнее специфические аллели, связывают с повышением концентрации PAI-1 в плазме. Наиболее частый полиморфизм 4-гуаноидина (4G/5G) в промоторе PAI-1 ассоциируется с повышенной PAI-1 активностью. При гомозиготном носительстве 4G-аллеля отмечается более высокая активность PAI-1, чем у гетерозигот или гомозигот по 5G-аллелю. Т.е. вариант 4G/4G ассоциируется с наибольшей активностью PAI-1, а вариант 5G/5G — с нормальной или низкой активностью PAI-1.

Механизмы, влияющие на секрецию PAI-1, остаются недостаточно изученными. Однако следует помнить, что причинами приобретенного увеличения уровня PAI-1 могут быть инсулин, липополисахарид, IL-1, ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности), глюкокортикоиды, свободные жирные кислоты, ангиотензин II, глюкоза, воспалительные цитокины: TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ . Риск тромбоза во много раз увеличивается при одновременном повышении уровня PAI-1 и дефиците протеина S.

Известно, что источником PAI-1 в условиях ИР может быть жировая ткань, в основном стромальные клетки висцеральной жировой ткани. Обнаруженная прямая корреляция между плазменным уровнем PAI-1 и стеатозом печени свидетельствует, что печень также вовлечена в процесс избыточного синтеза PAI-1 при ИР. Кроме того, при ожирении повышаются уровни факторов VIII и/или VII.

Было установлено, что повышение уровня PAI-1 в крови не зависит от типа ожирения, однако в некоторых исследованиях утверждается, что висцеральное ожирение (в частности, накопление жировой ткани в сальнике) сопровождается более высоким уровнем PAI-1 в крови. Кроме этого, в исследовании Eriksson (1998) было установлено, что степень секреции PAI-1 адипоцитами прямо зависит от липидного содержания и размеров адипоцита.

Помимо высвобождения PAI-1 адипоцитами, при МС наблюдается усиление высвобождения PAI-1 из эндотелиальных клеток — другого основного источника ингибитора.

По данным исследователей, оксидативный стресс играет важную роль в экспрессии PAI-1. Помимо этого, PAI-1 участвует в ремоделировании сосудистой стенки и образовании атеросклеротической бляшки.

В контексте повышенного тромбогенного риска PAI-1 обладает по меньшей мере двойным эффектом. С одной стороны, нарушается активация плазминогена, тем самым риск тромбоза эмболических осложнений

также повышается. С другой стороны, PAI-1 ингибирует апоптоз, а, как стало недавно известно, апоптозные клетки представляют фосфолипидные матрицы, необходимые для формирования протромбиназного комплекса и, следовательно, образования тромбина. В настоящее время стало известно, что подавление фибринолиза в условиях ИР также обусловлено повышением другого ингибитора фибринолиза — TAFI (тромбин-активированного ингибитора фибринолиза).

На данный момент известны четыре ингибитора плазминогена: PAI-1, PAI-2, PAI-3 и протеаза-нексин. Кроме того, регуляция фибринолиза может происходить посредством воздействия внешних факторов — TAFI, который вырабатывается в основном в печени и активируется тромбином с формированием активной формы TAFIa (карбоксипептидазы U). TAFIa стабилизирует фибрин и ингибирует его лизис, предотвращая связывание плазминогена с фибрином.

PAI-1 является основным ингибитором активатора плазминогена (60% общей ингибиторной активности в отношении активаторов плазминогена в плазме) и тем самым играет важнейшую роль в регуляции фибринолиза. Повышение активности PAI-1 связано с риском тромбозов. Кроме того, PAI-1 и PAI-2 отводится доминирующая роль в регуляции клинически значимого фибринолиза. Степень участия PAI-3 и протеазы-нексина в патологическом фибринолизе требует дальнейшего изучения.

PAI-2 — ингибитор активатора плазминогена плацентарного типа — присутствует в эпителии трофобласта и принимает участие в реакции воспаления. Известно, что PAI-2 синтезируется лейкоцитами, моноцитами, макрофагами и некоторыми опухолевыми клетками. Степень ингибиции PAI-2 активаторов плазминогена в 10 раз слабее, чем PAI-1. Уровень PAI-2 в плазме повышается во время беременности, когда он играет важную роль в регуляции фибринолиза в плаценте. Его участие в регуляции нормального физиологического фибринолиза у мужчин и небеременных женщин выражено в меньшей степени.

В клинической практике повышение концентрации PAI-1 наблюдается примерно у 20% пациентов с тромбофилией. Особое место среди тромбофилических состояний занимают послеоперационные тромбозы глубоких вен, при которых часто отмечается повышение уровня PAI-1 как белка острой фазы. В условиях предшествующей генетически обусловленной или приобретенной тромбофилии (АФС и др.)

это приводит к так называемому «фибринолитическому срыву».

В настоящее время считается, что повышение уровня PAI-1 является маркером высокого риска возникновения ИМ и ассоциируется с СД. Sneider и Sobel (1990) обнаружили, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1-го типа влияют на синтез PAI-1 и обладают синергичным эффектом на экспрессию PAI-1. Эти результаты соответствуют гипотезе, согласно которой ГИ может нарушать фибринолитическую активность и тем самым способствует развитию атеросклероза.

Особенно большое значение уделяется аллельным вариантам PAI-1 и ферменту 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазе (MTHFR). Доказано, что делеция гуанинового остатка в 675-м положении промоторной зоны (4G-аллель) гена PAI-1 приводит к усилению его синтеза и, соответственно, к снижению концентрации плазминогена в крови. В ряде исследований выявлена положительная корреляция между носительством аллеля 4G и риском инфаркта миокарда в разных возрастных группах (M. Hamman, 2004). В то же время отмечено, что концентрация в крови ростовых факторов, гормонов (в первую очередь проинсулина), наличие сопутствующей патологии и курение могут влиять на результаты исследований. В работе M. Jastrzebska и соавт. (2003) доказано наличие прямой связи 4G-аллеля с ИМ у женщин. Фермент MTHFR обеспечивает превращение потребляемого с пищей фолата в его биологически активную форму, 5-метилтетрагидрофолат, являющийся важнейшим донором метильной группы в организме. Нуклеотидная замена С на Т в 677-м положении гена, сопровождающаяся заменой аланина на валин в 222-м положении белка, приводит к синтезу термолabile фермента со сниженной активностью. В многочисленных исследованиях было показано, что присутствие в геноме Т-аллеля, особенно в гомозиготной форме, коррелирует с риском развития тромботических осложнений, ССЗ, АГ вне и во время беременности. Недавно была обнаружена крайне интересная закономерность: от генотипа PAI-1 зависит его регуляция липопротеином и триглицерид-содержащими липопротеинами низкой плотности (ЛПНП).

Метаанализ исследований свидетельствует, что при венозных тромбозах риск коронарных нарушений возрастает в среднем в 1,3 раза. Несмотря на противоречивые данные исследований, весьма очевидно, что при наличии дополнительных факторов (другие генетические дефекты или циркуляция антифосфоли-

пидных антител, СД, ожирение и пр.) риск как артериальных, так и венозных тромбозов увеличивается. На уровень PAI-1 в плазме крови, помимо генетических, также влияет ряд приобретенных факторов. В ответ на стимуляцию ЛПС или цитокинами эндотелиальные клетки начинают усиленно продуцировать PAI-1. Более того, инсулин является мощным индуктором секреции PAI-1 культурой клеток печени. Аполипопротеин В-содержащие липопротеиновые частицы, такие как «нагруженные» триглицеридами ЛПОНП и окисленные ЛПНП, также стимулируют продукцию PAI-1 культурой человеческих эндотелиальных клеток. Регуляция секреции PAI-1 под действием ЛПОНП эндотелиальными клетками и гепатоцитами осуществляется с участием специфических ЛПНП-рецепторов.

Другой нозологией, также ассоциирующейся с повышением концентрации PAI-1 в плазме, является СД 2-го типа. Нарушения функции тромбоцитов, факторов свертывания, фибринолитической активности и, как следствие, эндотелиальные повреждения, атеросклероз и тромбоз лежат в основе патогенетических механизмов развития сосудистых расстройств при СД. Основным объединяющим фактором для МС и СД 2-го типа, помимо нарушений липидного обмена, является наличие ИР и, соответственно, ГИ. В условиях ИР возможными индукторами PAI-1 являются инсулин, глюкокортикоиды, ЛПОНП, свободные жирные кислоты, глюкоза и ангиотензин II, а также воспалительные цитокины TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ . IL-6, продуцируемый жировой тканью, прямо стимулирует синтез фибриногена в печени. Высокая концентрация PAI-1 в крови при МС признана независимым фактором декомпенсации изменений в ССС. Помимо высвобождения PAI-1 адипоцитами, при МС наблюдается усиление высвобождения PAI-1 из эндотелиальных клеток — другого основного источника ингибитора, которое напрямую зависит от концентрации атерогенных ЛПНП. Эндцитоз этих структур эндотелиальными клетками приводит к активации внутриклеточных механизмов, что усиливает экспрессию этого гена и высвобождает избыточное количество PAI-1. Наличие одновременно всех этих факторов повышает риск сосудистых осложнений у лиц с ожирением, ИР, МС.

В условиях физиологической нормы уровень PAI-1 зависит от циркадных ритмов, и его концентрация повышается в поздние утренние часы. В основном именно с этим связана большая частота ИМ, инсультов и внезапной смерти в это время суток. У пациенток с СД физиологические циркадные ритмы нарушены.

Кроме того, у них отмечается высокая резистентность к проводимой тромболитической терапии при ИМ или периферической артериальной окклюзии. Основными причинами резистентности считаются высокий уровень PAI-1 и повышенная агрегационная активность тромбоцитов.

Также в условиях МС имеет место провоспалительный статус. По данным ряда авторов, у лиц с МС отмечается повышение уровня лейкоцитов в крови, С-реактивного белка, который является биомаркером хронического воспаления. Происходит гиперпродукция специфических и неспецифических медиаторов воспаления: комплемента, лейкотриенов, простагландинов, простаглицлина, цитокинов (TNF- $\alpha$ , интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8), гистамина, клеточных адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), фактора активации тромбоцитов, токсических метаболитов кислорода и других свободных радикалов, кинин-калликреиновой системы, что дополнительно приводит к активации системы гемостаза на фоне эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, при МС имеет место гиперкоагуляция (повышение концентрации фибриногена и активности VII фактора свертывания крови), снижение фибринолитической активности крови, что сопряжено с повышением тромбогенного потенциала, и данные большинства исследований свидетельствуют о наличии у лиц с МС повышенной склонности к тромбозам, т.е. тромбофилии.

Подобная ситуация создает определенные трудности при ведении пациенток с ИР, МС и высоким уровнем PAI-1 не только в кардиологической или хирургической, но и в акушерско-гинекологической практике, поскольку уровень PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а также является независимым фактором тромбофилии. Это повышает риск ранних и поздних выкидышей, развития тяжелых гестозов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), не говоря уж о риске тромботических осложнений, который присутствует в течение всего гестационного процесса.

В исследовании Е.А. Чернухи и Г.Е. Чернухи выявлена прямая зависимость между повышением атерогенного потенциала крови у беременных и агрегационной активностью тромбоцитов, что является одним из важнейших механизмов, лежащих в основе активации тромбоцитарного звена системы гемостаза и развития хронической формы синдрома внутрисосудистого свертывания, который служит причиной

нарушения маточно-плацентарного кровотока, обуславливая тем самым гипоксию плода у матери с МС.

В исследованиях было показано, что у беременных с МС имеет место тромбофилическое состояние, степень выраженности которого определялась по повышению уровня молекулярных маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов.

У женщин с МС выявлена следующая особенность тромбофилии: наличие мультигенной тромбофилии в 100% случаев, особенностью которой явилось превалирование в общей структуре генетических форм тромбофилии полиморфизма «675 4G/5G» гена PAI-1 и высокий процент встречаемости гомозиготной формы полиморфизма «675 4G/4G» в гене PAI-1.

У беременных с МС имеет место генетическая форма гипофибринолиза в результате полиморфизма генов PAI-1 «675 4G/5G», АПФ I/D, t-PA и фибриногена.

В исследованиях З.К. Гадаевой было показано, что у беременных с метаболическим синдромом имели место полиморфизмы провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  -31T/C, CD46 5032 C/G, IL-6 -174 G/C, TNF- $\alpha$  -308G/A), что сочеталось с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, VCAM-1, C4 и sE-селектина).

В условиях хронической формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который является причиной нарушения маточно-плацентарного кровотока, дислипидемия и сниженные компенсаторные возможности плода обуславливают его внутриутробное страдание при МС у матери. С повышением числа клинико-лабораторных проявлений МС увеличивается частота хронической плацентарной недостаточности, что проявляется синдромом задержки развития плода и его гипоксией.

МС у беременных является фактором риска массивных акушерских кровотечений в связи с наличием нарушений гемостаза у этой категории женщин, частым присоединением гестоза и формированием крупного плода в условиях гипертриглицеридемии и нарушенной вследствие этого сократительной способности миометрия.

По данным А.В. Саркисовой, число абдоминальных родоразрешений у рожениц с МС составляет до 30% — еще один факт высокого риска массивных акушерских кровотечений при МС у матери. При этом наиболее частые показания к оперативному родоразрешению — клинически узкий таз, гестоз тяжелой степени тяжести, хроническая прогрессирующая гипоксия плода.



У женщин в постменопаузальном периоде имеется четко выраженная связь между риском развития тромбоэмболических осложнений и повышением уровня PAI-1 в крови, обусловленным присутствием в их генотипе 4G-аллеля гена PAI-1 и генетическим полиморфизмом гена MTHFR. Полученные данные подтверждают, что помимо дефицита эстрогенов в развитии тромбоэмболии легочной артерии у женщин в постменопаузе играют роль и генетические факторы. В гинекологической практике высокий уровень PAI-1 имеет немаловажное значение при назначении гормональных препаратов — заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и комбинированных оральных контрацептивов.

ЗГТ с использованием физиологических доз эстрогенов, с одной стороны, ассоциируется с повышением уровня активатора плазминогена тканевого типа и снижением PAI-1, что свидетельствует об активации фибринолитической системы. С другой стороны, доказано, что эстрогены в фармакологических дозах и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, применяемые у онкологических больных, ассоциируются с повышенным риском тромбоэмболических проявлений, особенно в комбинации с химиотерапией. Роль фибринолитической системы при этом менее ясна. Не следует забывать, что в клинических условиях, наряду с нарушенным фибринолизом, возможно присутствие множества других факторов, когда гипофибринолиз выступает в роли дополнительного «тромбогенного» фактора. Следовательно, если у женщины изначально имеется какой-либо тромбофилический дефект (генетический, как полиморфизм PAI-1 4G/4G или FV Leiden, или сочетание нескольких генетических дефектов), то риск тромбоэмболизма очень высок. Другой важной причиной может быть АФС, поскольку антитела к рецептору для t-PA (аннексину II) могут дополнительно угнетать фибринолиз наряду с другими протромботическими эффектами, присущими АФА. Таким образом, риск тромбоэмболизма значительно повышается при сочетании повышенных концентраций PAI-1 (в т.ч. обусловленных 4G/4G-полиморфизмом) с другими генетическими и приобретенными факторами риска тромбоза.

Многочисленные научные исследования показывают, что моментом запуска метаболического синдрома у женщин может являться период беременности. Компоненты метаболического синдрома при беременности имеют свои отличительные черты. АГ при беременности тесно взаимосвязана с ИР, однако до

сих пор окончательно не определено, при каком виде АГ ИР наиболее выражена. В исследовании A. Caruso и S. Ferrazzani (1999) при проведении клэмп-теста было показано, что инсулинорезистентность наиболее выражена у женщин с гестационной АГ. В группах пациенток с гестозом и физиологически протекающей беременностью результаты были схожими. В другом исследовании (R. Kaaja, H. Laivuori, 1999) было показано, что инсулинорезистентность максимально выражена при преэклампсии.

Известно, что гиперинсулинемия повышает активность симпатoadреналовой системы, приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах почек, способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, блокирует активность Na-K-АТФазы и Ca-Mg-АТФазы, увеличивая внутриклеточное содержание  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$ , повышая чувствительность сосудов к вазоконстрикторам. Все эти факторы приводят к развитию АГ.

В настоящее время достаточно подробно освещены осложнения беременности при наличии у матери отдельных компонентов МС. В последние десятилетия появились исследования, позволяющие утверждать, что беременные с ожирением (компонент МС) относятся к группе высокого риска развития осложнений беременности и перинатальных потерь. В частности, отмечается высокая частота присоединения гестоза у беременных с артериальной гипертензией — одного из проявлений МС.

В случае наступления беременности у женщин с МС возникает ряд осложнений: угроза прерывания беременности, нередко гипотрофия плода, фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, переношенная беременность, развитие гестозов, вплоть до тяжелой формы эклампсии и гибели плода.

Осложнения в родах и послеродовом периоде: нарушения родовой деятельности, дистоция плечиков при фетальной макросомии, кровотечения в родах и послеродовом периоде, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод, высокая частота оперативных вмешательств и индукции родов. Нередко приходится осуществлять родоразрешение путем кесарева сечения, при этом высока частота репродуктивных потерь.

По данным ряда авторов, соответствующее увеличение АД, ИМТ и липидов вне беременности является характерной чертой метаболического синдрома и может быть важным сенсibiliзирующим фактором в патогенезе преэклампсии. Обычная предрас-

положенность к преэклампсии может действовать частично через эти механизмы. Таким образом, метаболический синдром является почвой для развития самых грозных осложнений беременности (в частности, гестоза).

А.А. Мочалов, Е.И. Соколов, И.Б. Манухин и соавт. изучали изменения в системе гемостаза, частоту метаболического синдрома и его коррекцию у беременных с метаболическим синдромом (43 беременных с метаболическим синдромом в возрасте от 27 до 37 лет в III триместре беременности, в том числе 8 беременных, у которых развился гестоз средней степени тяжести) и определяли влияние этих изменений на течение беременности и родов. Было показано, что в группе беременных с МС был повышен уровень фибриногена по сравнению с таковым в контрольной группе; отмечалось снижение уровня антитромбина III у беременных с МС по сравнению с контрольной группой. Увеличение уровня фибриногена в основной группе является одним из важных звеньев нарушения микроциркуляции, которая сопровождается блокадой транспорта веществ, в частности нарушения доставки к плоду кислорода, глюкозы, липидов, белков. Нарушение проницаемости мембран сопровождается при этом изменением характера окислительных процессов, в частности повышением уровня анаэробного окисления, развитием ишемических и дистрофических изменений в тканях плода.

Клинически это проявляется снижением веса плода, его асфиксией. Большую опасность развития тромбозов во время беременности представляет собой сочетание высокого уровня фибриногена и сниженного показателя АТ III. Известно, что антикоагулянтная активность крови обеспечивается целым рядом биохимических факторов. Одним из наиболее активных антикоагулянтов является плазменный кофактор гепарина АТ III. Это универсальный ингибитор почти всех ферментных факторов свертывания крови (особенно тромбина и фактора Ха). Критическое снижение уровня АТ III у беременных в основной группе вызывает преэкламптическое состояние. Сопоставляя количественные показатели агрегации тромбоцитов у здоровых женщин и у беременных с метаболическим синдромом, были отмечены существенные различия. Важную роль играют изменения физико-химических свойств тромбоцитов в условиях беременности и инсулинорезистентности.

Возникающая ишемия в органах и тканях нарушает энергетический потенциал тромбоцитов с развитием деполимеризации мембраны, соответствующей

потерей клеткой одной из форм «свободной энергии», т.е. энергии трансмембранного потенциала. Агрегация тромбоцитов у больных с метаболическим синдромом, индуцированная АДФ (аденозиндифосфат), значительно повышалась — до 79,1% (у здоровых лиц 61,0%). Достоверно повышалась агрегация тромбоцитов, стимулированная коллагеном — до 69,0% (у здоровых лиц 57,0%). Коллаген-индуцированная агрегация очень важна, так как в случае незначительного морфологического изменения стенки сосуда возникают условия для образования внутрисосудистого тромбоцитарного тромба.

Повреждение эндотелия с обнажением коллагена является важным пусковым фактором агрегации тромбоцитов. При метаболическом синдроме у беременных значительно изменялась агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина. Если у здоровых женщин с физиологической беременностью она составляла 13,4%, то при метаболическом синдроме она повышалась до 30,2%. Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов у беременных с метаболическим синдромом свидетельствовала о резком повышении чувствительности рецепторного аппарата тромбоцитов к адреналину.

Помимо значительного снижения уровня АТ III (повышение тромбоцитарной активности крови), наблюдали снижение фибринолитической активности крови: если у контрольной группы она составляла 20,3%, то при метаболическом синдроме она снижается до 11,2%. Особую значимость приобретало повышение чувствительности тромбоцитов к различным агрегантам (коллагену, адреналину и АДФ), что при различных видах патологии (например, гестозе) может приводить к тромбоцитарным осложнениям. Важное значение имело также снижение у беременных с метаболическим синдромом уровня цАМФ в тромбоцитах до 3 пмоль ( $3 \times 10^8$  клеток), в то время как у лиц контрольной группы этот показатель составлял 4,1 пмоль ( $3 \times 10^8$  клеток).

Важное значение в вопросах тромбоцитарной активности имеет сниженный уровень простаглицлина (6-кето-PGF<sub>1</sub>-альфа в плазме). Если у лиц контрольной группы выработка простаглицлина составляла 65 пг/мл, то у беременных с метаболическим синдромом уровень простаглицлина был снижен до 51 пг/мл. Также отмечали увеличение в крови фактора Виллебранда: у беременных с метаболическим синдромом он составлял 2,18 ЕД/мл, а у лиц контрольной группы — 1,04 ЕД/мл, усиливая, таким образом, агрегационную способность тромбоцитов. Таким образом,

по мнению исследователей, воздействие высокого уровня фибриногена и увеличения агрегационной активности тромбоцитов, сочетающееся с такими сниженными показателями, как АТ III и простагландин, способствует развитию тромбгеморрагического синдрома у беременных с метаболическим синдромом и является одним из пусковых механизмов присоединения гестоза.

Таким образом, функциональная активность эндотелия при беременности (особенно при гестозе) резко нарушается. Оксидативный стресс во время беременности, особенно у женщин с метаболическим синдромом, стимулирует выработку эндотелина с соответствующим развитием гипертензии. Следовательно, дисфункция эндотелиальных клеток стимулирует выброс эндотелина, тромбоксана, ангиотензина II, тормозит продукцию оксида азота и приводит к ишемии плаценты, присоединению гестоза.

Исход беременности и родов был прослежен у 58 женщин, поступивших в отделение патологии беременных родильного дома ГКБ № 70 г. Москвы. Контрольную группу составили данные течения беременности и родов у 15 женщин с метаболическим синдромом.

Анализ течения беременности у женщин с метаболическим синдромом свидетельствовал о том, что беременность часто протекала с различными осложнениями (гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность, СЗРП, крупный плод, переношенная беременность и др.).

Значительный интерес представляет анализ течения родов у женщин с метаболическим синдромом. Характерной особенностью течения родов у женщин с метаболическим синдромом является несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, крупный плод и кровотечение в третьем периоде родов.

Так, у рожениц с метаболическим синдромом средняя величина кровотечения составила 600–900 мл (у одной роженицы из этой группы кровотечение составило 1100 мл). Во всех случаях обеспечивалось использование консервативных методов лечения.

Высокий процент кровотечений у рожениц с метаболическим синдромом можно объяснить нарушением сократительной способности матки, о чем свидетельствует значительная частота аномалии родовой деятельности.

Особый интерес заслуживает частота оперативного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом. У женщин с МС в данном исследовании она составила 33,6%.

Показаниями для кесарева сечения были: клинически узкий таз, тяжелая форма гестоза, упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции.

Согласно этому исследованию, частота метаболического синдрома у женщин с ожирением составила 89,2%. Метаболический синдром неблагоприятно отражался на течении беременности и родов, что явилось причиной значительного увеличения частоты оперативных вмешательств, особенно родоразрешения путем кесарева сечения. Проведенный анализ дал основания относить беременных с метаболическим синдромом к группе высокого риска по развитию гестоза и осложнениям течения родов.

Исследователи приходят к выводам, что метаболические изменения у женщин во время беременности (повышение уровня артериального давления, гипергликемия, инсулинорезистентность) создают угрозу развития гестоза. В патогенезе ДВС-синдрома у беременных с метаболическим синдромом играют роль повреждение эндотелия сосудов, повышение агрегации тромбоцитов и нарушение реологических свойств крови. Для лечения ДВС-синдрома у беременных с метаболическим синдромом в состав комплексной терапии необходимо включать антиагреганты и антикоагулянты. Проведение комплексной терапии с включением антиагрегантов и антикоагулянтов является патогенетически обоснованной профилактикой присоединения гестоза и позволяет не допустить или отсрочить присоединение гестоза и значительно улучшить исходы беременности и родов.

В свою очередь проблема гестоза связана с высоким уровнем перинатальной и материнской заболеваемости, смертности, с трудностями в оценке степени его тяжести, с необходимостью в досрочном родоразрешении, а также с отсутствием единой концепции в его возникновении. Гестоз развивается практически у каждой пятой беременной (в 17–24% случаев), а в специализированных стационарах высокого риска его частота достигает 28–30% и не имеет устойчивой тенденции к снижению. Степень выраженности гестоза определяется его сочетанием с различными экстрагенитальными заболеваниями.

Четкой концепции развития гипертензии во время беременности нет. По результатам современных исследований, в которых изучалось развитие данного осложнения в период гестации, в качестве ведущей принята следующая теория: иммунологические нарушения вызывают патологическую плацентацию с нарушением инвазии спиральных артерий и фор-

мированием сниженной плацентарной перфузии. Последнее обстоятельство приводит к развитию ишемии плаценты, стимулирующей и продуцирующей выброс в кровь ряда субстанций, активирующих и/или повреждающих клетки эндотелия сосудов матери. Именно эндотелий является основной мишенью этой или этих субстанций, что и объясняет вовлечение в процесс многих органов и систем при гестозе и эклампсии — самых грозных осложнениях беременности.

Повреждение эндотелия связано с его метаболической дисфункцией. Она проявляется в нарушенной способности эндотелия обеспечивать эндотелий-зависимую вазодилатацию вследствие дисбаланса синтеза и высвобождения сосудорасширяющих, антиагрегантных и антикоагулянтных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторов и проагрегантов — с другой.

Вследствие распространенного повреждения эндотелия и, следовательно, повышенной адгезивности эндотелиальной выстилки сосудов возникают нарушения функционального состояния системы гемостаза, характеризующиеся активацией прокоагулянтных механизмов и депрессией антикоагулянтных механизмов. Среди них раньше других появляются признаки активации тромбоцитов. Повышается их агрегация, увеличивается содержание продуктов тромбоцитарного происхождения — тромбомодуляторов (тромбоксана А<sub>2</sub>, фактора Виллебранда, фактора активации тромбоцитов, АДФ, РА1-1), являющихся маркерами эндотелиальной дисфункции. Активированные тромбоциты в значительной степени способствуют генерированию тромбина, катализируя и обеспечивая факторы для гуморального коагуляционного каскада.

Благодаря бурному прогрессу в области молекулярной медицины, в последние 5–10 лет появляется все больше данных о роли скрытой генетической и приобретенной тромбофилии в возникновении различных сосудистых расстройств, в том числе и в акушерской практике, что определяет высокую материнскую заболеваемость и смертность.

Мировые исследования, посвященные роли тромбофилии, показали их высокую частоту не только у пациенток с различными тромбоэмболическими осложнениями, но и с типично акушерскими осложнениями, такими как привычное невынашивание, тяжелые гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром задержки внутриутробного роста плода, антенатальная гибель плода и др.

С общепатологической позиции к острым сосудистым нарушениям в акушерской практике относятся

не только традиционно рассматриваемые тромбозы и тромбоэмболии (в том числе инфаркты и инсульты), но и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, поскольку нередко находкой при этом являются инфаркты плаценты, тромбоз сосудов плаценты, плацентарного ложа, спиральных артерий (В.О. Бицадзе, 2004)

Особенно опасны тромбофилические осложнения во время беременности у женщин с МС.

В условиях нормы система гемостаза находится в состоянии равновесия, обеспечиваемого слабой активацией коагуляционного каскада и противостоящей ей активностью естественной антикоагулянтной и фибринолитической систем, что предотвращает развитие спонтанных тромбозов. Беременность сама по себе является состоянием, в 5–6 раз увеличивающим риск венозных тромбозов. Даже при физиологически протекающей беременности, особенно в III триместре, наступает гиперкоагуляция, что в первую очередь связано с увеличением почти на 200% I, II, VIII, IX, X факторов свертывания крови в сочетании со снижением фибринолитической активности и естественной антикоагулянтной активности (антитромбин III, протеин S). Помимо этого, в III триместре скорость кровотока в венах нижних конечностей уменьшается наполовину, что обусловлено частично механической обструкцией беременной маткой венозного оттока, частично — снижением тонуса венозной стенки из-за гормональной перестройки организма во время беременности. Таким образом, тенденция к стазу крови в сочетании с гиперкоагуляцией при физиологической беременности предрасполагает при неблагоприятных условиях к развитию тромбозов и тромбоэмболий. А при предсуществующей тромбофилии (генетической и/или приобретенной) риск тромбоэмболических и акушерских осложнений во время беременности повышается в десятки и сотни раз. Наличие же дополнительных факторов риска тромбозов может потенцировать эффекты тромбофилии у беременных с МС.

Учитывая особенности физиологической адаптации системы гемостаза к беременности, абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически манифестирует именно в течение гестационного процесса и, как оказалось, не только в форме тромбозов, но и в форме типичных акушерских осложнений.

Таким образом, АФС и генетические формы тромбофилии заняли главенствующие позиции в акушерской патологии: это и гестозы, и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты,

и неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), и, конечно, синдром потери плода. При этом в клинической практике возможны сочетания различных форм тромбофилии: как циркуляции АФА, так и сочетания с одним или несколькими дефектами гемостаза, а также ятрогенные формы.

С современной точки зрения тромбофилия рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов — синдрома потери плода, преэклампсии, тромбозмблических осложнений гормональной контрацепции и гормональной заместительной терапии и т.д. Тромбофилия является неотъемлемым этиопатогенетическим фактором риска развития большинства акушерских осложнений, нередко сочетается с другими системными синдромами, в том числе синдромом системного воспалительного ответа, метаболическим синдромом, ДВС-синдромом, оксидативным стрессом, эндотелиопатией.

**Дисфункция эндотелия, синдром системного воспалительного ответа, факторы риска развития атеросклероза и сосудистых нарушений у женщин с МС.** Одним из первичных дефектов, лежащих в основе развития ИР, является дисфункция эндотелия. Эндотелий сосудов обладает метаболической и секреторной активностью и играет ключевую роль в регуляции тонуса и проницаемости сосудов.

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань, которую условно называют самой большой «эндокринной железой» человека (О.В. Иванов, Г.Н. Соболева, Ю.А. Карпов, 1997).

Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно клетки эндотелия первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с окисленными липопротеинами низкой плотности, с гиперхолестеринемией, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов (при артериальной гипертензии), с гипергликемией (при сахарном диабете). Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, к дисфункции эндотелия как эндокринного органа и к ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза.

Повреждение ЛПНП и белков из-за воздействия повышенных уровней глюкозы и свободных радикалов усиливает воспалительные процессы в организме и, в частности, в сосудистой стенке. Появляются маркеры воспаления — С-реактивный белок (СРБ) в кро-

ви, который синтезируется в печени; увеличивается активность макрофагов; воспалительные цитокины в избытке вырабатываются в жировой ткани. Хроническое воспаление в сосудистой стенке ускоряет развитие атеросклероза.

Имеющаяся у таких больных дисфункция эндотелия способствует атерогенезу: при гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают эндотелиальную продукцию оксида азота, не только вызывающего расширение сосудов, блокирующего пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствующего адгезии клеток крови, но и обладающего антиагрегантным действием. Активация перекисного окисления в клетках эндотелия при метаболическом синдроме приводит к усилению продукции эндотелина-1, тромбоксана А2, простагландина F1 и уменьшению простациклина, что способствует вазоконстрикции, тромбозобразованию и прогрессированию эндотелиопатии.

Таким образом, развивающиеся в этих условиях нарушение архитектоники эндотелиальных клеток, повышение их проницаемости для альбумина, усиление секреции сосудосуживающего эндотелина-1 и ремоделирование стенок сосудов приводит не только к развитию, но и к прогрессированию атеросклероза. Огромный вклад в развитие атеросклероза вносит сопутствующее гипергликемии гликирование белков (гемоглобина, альбумина, фибрина, коллагена, липопротеидов, белков клеточных мембран, в том числе гликопротеидной системы печени), нарушение функции которых ведет к выраженной гипоксии тканей со всеми вытекающими отсюда последствиями:

- ◆ гликированные ЛПОНП не распознаются их нормальными рецепторами, они дольше циркулируют в плазме, и период полураспада этих соединений в плазме возрастает;
- ◆ гликирование ЛПВП, обладающих атеропротекторным действием, напротив, ведет к ускоренному их метаболизму;
- ◆ гликированный коллаген в 2–3 раза быстрее связывается с ЛПОНП, приводя к более быстрой липидной инфильтрации сосудистой стенки и образованию атеросклеротических бляшек; к тому же он менее растворим в жидких средах организма и более устойчив к разрушающему действию коллагеназы.

Дискутируется вопрос о причинно-следственных взаимосвязях синдрома ИР и эндотелиальной дисфункции. Существуют две точки зрения на причину эндотелиопатии при МС.

Сторонники первой гипотезы утверждают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся ИР, т.е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР — гипергликемия, АГ, дислипидемия. При гипергликемии в клетках эндотелия активируется фермент протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД). Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. При АГ повышенное механическое давление на стенки сосудов приводит к нарушению архитектоники клеток эндотелия, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции сосудосуживающего эндотелина-1 и ремоделированию стенок сосудов. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы. Все перечисленные состояния, повышая проницаемость эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, снижая ЭЗВД, способствуют прогрессированию атерогенеза.

Сторонники другой гипотезы считают, что эндотелиопатия является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний (гипергликемии, гипертонии, дислипидемии). Действительно, для того чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта клеток эндотелия трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается. Следовательно, может развиваться состояние ИР. В таком случае ИР будет вторичной по отношению к эндотелиопатии. Для того чтобы доказать эту точку зрения, необходимо исследовать состояние эндотелия до появления симптомов ИР у лиц с высоким риском развития метаболического синдрома.

Таким образом, ИР и дисфункция эндотелия тесно связаны друг с другом и участвуют в формировании порочного круга, приводящего к метаболическим и сердечно-сосудистым осложнениям.

Предположительно, к группе высокого риска формирования синдрома ИР относятся дети, родившиеся с массой тела менее 2,5 кг (D.J.P. Barker et al., 1993). Именно у таких детей впоследствии в зрелом возрасте появляются признаки метаболического синдрома. Связывают это с недостаточной внутриутробной

капилляризацией развивающихся тканей и органов, включая поджелудочную железу, почки, скелетную мускулатуру. При обследовании детей в возрасте 9–11 лет, родившихся с низкой массой тела, было обнаружено достоверное снижение эндотелий-зависимой релаксации сосудов и низкий уровень антиатерогенной фракции ЛПВП, несмотря на отсутствие у них других признаков ИР. Это исследование позволяет предположить, что эндотелиопатия первична по отношению к ИР.

До настоящего времени не получено достаточно данных в пользу первичной или вторичной роли эндотелиопатии в генезе ИР. В то же время вероятным является тот факт, что дисфункция эндотелия — это первое звено в развитии атеросклероза, связанного с МС.

Немаловажное значение в формировании эндотелиальной дисфункции может иметь характерное для таких больных усиление оксидативного стресса. Оксидативный стресс вызывает повреждение многих функций эндотелия, включая регуляцию сосудистого тонуса. Инактивация оксида азота супероксидом и другими реактивными свободными радикалами встречается при таких состояниях, как АГ, сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия. Немаловажное значение в изменениях функционирования эндотелия может иметь и характерное для таких больных усиление процессов перекисного окисления.

Таким образом, дополнительный вклад в поддержание хронического воспаления и эндотелиопатии вносит оксидативный стресс, который многие авторы считают еще одной характерной чертой МС.

Как указывалось выше, в условиях МС имеет место провоспалительный статус. Происходит гиперпродукция специфических и неспецифических медиаторов воспаления: комплемента, лейкотриенов, простагландинов, простаглицина, цитокинов (TNF- $\alpha$ , интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8), гистамина, клеточных адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), фактора активации тромбоцитов, токсических метаболитов кислорода и других свободных радикалов, кинин-калликреиновой системы, — что дополнительно приводит к активации системы гемостаза. В ряде исследований было показано, что циркуляция таких маркеров воспаления, как фибриноген, С-реактивный белок, лейкоциты, t-PA антиген, D-димер, FVIII, vWF, взаимосвязана с абдоминальным типом ожирения и другими компонентами МС как у лиц без СД, так и у лиц с ИНСД. В данном случае можно говорить о том, что в условиях МС имеет

место проявление синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). ССВО представляет собой симптомокомплекс, характеризующий выраженность воспалительной реакции в системе эндотелиоцитов, а следовательно, и направленность воспалительного ответа на повреждение. Следует также отметить, что при наличии генетических форм тромбофилии, антифосфолипидного синдрома, гипертонической болезни, сахарного диабета, метаболического синдрома и другой экстрагенитальной патологии системная воспалительная реакция приобретает генерализованный характер и проявляется тромбофилическим состоянием с возможными последующими осложнениями.

Все больше фактов свидетельствуют о том, что в патогенезе атеросклероза не последнюю роль играют реакции, которые принято относить к воспалительным.

Воспаление — это неспецифическая патогенетически единая реакция организма, которая формируется в ответ на появление во внеклеточной среде эндо- и экзогенных патогенов; синдром неспецифической защиты хозяина, при котором *in vivo* происходит активация многокомпонентной функции многоклеточного организма.

Намного чаще в организме происходит асептическое воспаление, которое формируется в ответ на появление во внутрисосудистом русле эндогенных патогенов. Такими патогенами служат макромолекулы протеинов, которые не являются физиологичными компонентами крови.

Белки острой фазы — это СРБ,  $\alpha_2$ -макроглобулин, гаптоглобин, церулоплазмин и амилоиды А и Р, циркулирующие молекулы клеточной адгезии (молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа, молекулы межклеточной адгезии 1-го типа, Е-селектин, фибриноген и протромбин). Белком острой фазы является и аполипопротеин (а), который в крови в ассоциации с холестерином ЛПНП формирует липопротеин (а).

Один из ключевых моментов процесса атерогенеза — миграция моноцитов через эндотелий. Активная роль эндотелиальной выстилки сосудов состоит в синтезе так называемых адгезивных молекул, которые, распознавая специфические места связывания на лейкоцитах, направляют их в субэндотелиальный слой. В настоящее время описаны так называемые селектины, из них на эндотелии экспрессируются Р- и Е-типы, иммуноглобулиноподобные молекулы и некоторые представители семейства интегринов. Показано, что часть этих молекул появляется на эндо-

телиальной мембране после активации эндотелиоцита. Активирующими выработку адгезивных молекул стимулами могут служить факторы риска атеросклероза, такие, например, как гиперхолестеринемия. Существенную роль в активации эндотелиоцитов могут играть компоненты системы комплемента. Действие на эндотелий «комплекса, атакующего мембраны» (конечного продукта каскада активации системы комплемента) вызывает секрецию интерлейкина-8, белка хемотаксиса моноцитов-1, экспрессию адгезивных молекул (Р- и Е-селектинов) и секрецию фактора Виллебранда (ФВ).

Эндотелий осуществляет и синтез целого ряда факторов роста, участвующих в формировании атеросклеротического поражения. Увеличение их продукции также происходит под действием медиаторов воспаления и факторов риска атеросклероза.

В течение последних лет ведется поиск инфекционного агента (или агентов), ответственных за инициацию такого воспаления. Главным кандидатом на сегодняшний день является *Chlamydia pneumoniae*. Хламидии могут размножаться внутри эндотелиальных клеток и макрофагов, вызывая локальное воспаление и активацию атеросклеротического процесса.

Наиболее ранним белком острофазового ответа является амилоид А. Методические трудности его определения привели к тому, что чаще о воспалении судят по содержанию СРБ в сыворотке крови.

Воспаление может содействовать развитию атеросклероза. Высокий уровень СРБ и фибриногена ассоциируется с возрастанием риска острой коронарной болезни. Хроническое вялотекущее воспаление — важный фактор риска развития острой коронарной болезни, прогрессирования атеросклероза на фоне увеличения ЛПНП. Исследования последних лет выявили тесную взаимосвязь между повышенным уровнем СРБ и увеличением риска развития атеросклероза.

В литературе представлены данные о влиянии свободнорадикального окисления на функциональную систему холестерина обеспечения. Под действием свободных радикалов изменяется структура и функция апопротеина-В, и образующиеся при этом окисленные формы ЛПНП повреждают эндотелий сосудов как свободнорадикальные соединения. Изменения синтеза ЛПВП в печени способствуют уменьшению их антиоксидантных свойств и способности транспорта холестерина из сосудов в печень. Под влиянием свободных радикалов у липопротеидов появляются антигенные детерминанты, а на них образу-



ются соответствующие антитела. Появляющиеся при этом комплексы иммуноглобулинов также оказывают патогенное действие.

Свободнорадикальное влияние определяет повреждение эндотелия сосудов, усугубляемое действием окисленных форм ЛПНП и ЛПОНП. Изменчивость соотношения про- и антиоксидантов (в том числе и антиоксидантной активности ЛПВП) объясняет трансформацию доброкачественной бляшки в злокачественную.

Активность свободных радикалов ограничивается антиоксидантами, которые разрывают цепи молекул при реакциях свободнорадикального окисления, разрушают молекулы перекисей. К числу ферментных антиоксидантов относятся супероксиддисмутаза (СОД), глутатион-пероксидаза, каталаза, находящиеся в клеточных структурах. Неферментные антиоксиданты — витамины Е, К, С, убихиноны, триптофан, фенилаланин, церулоплазмин, трансферрин, гаптоглобин, глюкоза, каротиноиды — блокируют активность свободных радикалов в крови. Изменения структуры и функции субстратов, на которые действуют свободные радикалы, зависят в конечном счете от соотношения активности свободных радикалов и антиоксидантов.

При ИР нарушается синтез оксида азота в сосудистой стенке, который оказывает сдерживающее влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию моноцитов к эндотелию сосудистой стенки, снижает ПОЛ (перекисное окисление липидов), т.е. предохраняет стенки сосудов от повреждения. Поэтому развивающаяся эндотелиопатия способствует ускорению атеросклеротических повреждений сосудов, что подтверждено многочисленными исследованиями.

Кроме того, гликозилирование различных клеточных рецепторов приводит к нарушению клеточных взаимодействий и развитию аутоиммунных процессов.

К указанным факторам следует добавить состояние гипергликемии. Даже непостоянная и нерезкая гипергликемия индуцирует продукцию вазоактивных простаноидов и способствует развитию дисфункции эндотелия. Под влиянием ИР и гипергликемии значительно повышается коагуляционный потенциал крови. Отрицательное влияние гипергликемии на гемостаз проявляется усилением агрегации тромбоцитов, повышением активности факторов гемокоагуляции, блокадой антикоагулянтной защиты и фибринолиза.

Фибринолитическая система достаточно сложна, схематично представлена предшественником (плаз-

миноген), активной субстанцией (плазмин) и рядом энзимов, активирующих или блокирующих функцию фибринолиза.

К числу мощных блокаторов активации системы фибринолиза относится PAI-1. Этот энзим, помимо печени, продуцирует клетки эндотелия, находящиеся в контакте с фибробластами, клетки мезотелия брюшины, адипоциты. На экспрессию PAI-1 влияют медиаторы воспаления, ЛПНП, ЛП(а) и другие факторы, участники развития МС. Показана роль PAI-1 в процессах ангиогенеза и атерогенеза. Концентрация белка сильно коррелирует с висцеральным ожирением, общим объемом жировой ткани и возрастом.

Нарушение функции эндотелия неизбежно сопровождается повышением концентрации PAI-1. Высокая экспрессия PAI-1, оказывая отрицательное влияние на состояние системы фибринолиза, повышает риски развития тромбозомболических осложнений.

Очевидны комплексное воздействие и синергичный эффект всех компонентов МС (ИР, ожирение, гипергомоцистеинемия и др.) на повышение коагуляционного потенциала крови и ухудшение функции системы фибринолиза. В то же время отдельные компоненты системы гемостаза в условиях МС вносят свою дополнительную «лепту» в отрицательное развитие событий: тромбоцитам принадлежит важная роль в развитии артериальных тромбозов; фибриноген — участник процессов системного воспаления, значимо влияющий на вязкость крови. Не случайно его, наряду с СРБ, относят к факторам прогноза сердечно-сосудистых событий.

Большое значение имеет полиморфизм генов, кодирующих факторы системы гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической систем. Так, например, функция PAI-1, заключающаяся в блокаде активации системы фибринолиза, может быть усилена генетической мутацией этого белка (мутация 4G/5G). Усилению коагуляционного потенциала белков и, следовательно, развитию состояний тромбофилии способствует их генетический полиморфизм: мутация G45A — в гене фибриногена, мутация G20210A — в гене протромбина, мутация Leiden — в гене фактора V и др.

В генезе сосудистых событий при МС принимает участие гомотеин, который относят к независимым факторам риска развития тромбозов и артериальной гипертензии. Гомотеин является продуктом метаболизма незаменимой аминокислоты — метионина. Процесс обмена метионина имеет двусторонний характер: часть гомотеина подвергается реметилованию, т.е. обратному превращению

в метионин, а часть конвертируется в цистеин и в таком виде удаляется из организма. Генетические мутации энзимов, участвующих в реметиливании (метилентетрафолат-редуктаза) и превращении в цистеин (цистатионин- $\beta$ -синтаза), нарушают эти процессы, что способствует накоплению гомоцистеина. Оба процесса происходят при участии витаминов группы В (фолиевая кислота, витамины В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>). Повышению концентрации гомоцистеина способствуют курение, применение некоторых препаратов (метотрексат), снижению — прием витаминов В-комплекса, у женщин в менопаузе — ЗГТ.

Показана почти ключевая роль межклеточных адгезивных молекул (геоаттрактанты) в развитии воспаления: являясь медиаторами миграции и адгезии лейкоцитов к субэндотелию, они инициируют и поддерживают воспалительный процесс. В реакциях воспаления участвует и резистин. Концентрация факторов, обладающих провоспалительными свойствами, повышается у пациентов с МС. Так, повышение концентрации TNF- $\alpha$ , IL-18 находят при увеличении веса тела, а их концентрация снижается (нормализуется) при восстановлении липидного профиля и высоком (нормальном) уровне холестерина-ЛПВП.

Соответственно изменившимся взглядам на патогенез атеросклероза изменился набор критериев его контроля: помимо липидограммы как показателя рисков атеросклеротических изменений, доказана диагностическая ценность ряда цитокинов, выдвигаемых в маркеры процесса, но в первую очередь — СРБ.

СРБ функционирует аналогично IgG, но лишен антигенной специфичности. Источник биосинтеза — печень, концентрация в сыворотке крови менее 10 мг/л. В настоящее время имеется тенденция определения высокочувствительного СРБ, что позволяет улавливать его самые низкие концентрации. Полагают, что определение СРБ более информативно в отношении сердечно-сосудистых событий, чем определение холестерина-ЛПНП. Информативность СРБ выше у женщин, чем у мужчин. Неизбежные на фоне длительных метаболических расстройств микрососудистые нарушения (микроангиопатия) поражают клубочковый аппарат почек. Первый симптом поражения клубочков — микроальбуминурия, один из ранних маркеров поражения эндотелия.

Доказательством прочной и постоянной связи метаболических и сосудистых нарушений, сохраняющихся на протяжении всей жизни и в ряде случаев быстро прогрессирующих, является беременность как фактор огромной нагрузки на сосудистую систему.

У рожавших женщин чаще, чем у нерожавших, причиной смертей в дальнейшей жизни становится сердечно-сосудистая патология: ИБС, инсульт, конечная стадия заболевания почек (КСЗП).

Еще больше зависимость между сосудистой патологией, связанной с нею летальностью и осложнением беременности преэклампсией/эклампсией. Преэклампсия по существу является остро возникающим поражением сосудов, остро развивающейся дисфункцией эндотелия, а во многих случаях — обострением, т.е. острым проявлением ранее существовавшей патологии. Не случайно у женщин, перенесших преэклампсию во время беременности, в 8 раз увеличены риски развития тяжелых сосудистых эпизодов и сокращена продолжительность жизни: они умирают в среднем в течение следующих 13 лет. Аналогичны данные других ретроспективных анализов: осложнение беременности преэклампсией резко повышает риски сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности.

В генезе сосудистой патологии как составляющего компонента МС прослеживаются несомненные генетические детерминанты.

В настоящее время доказана генетическая предрасположенность (полиморфизм соответствующих генов и др.) к развитию гипертонической болезни, атеросклероза, ИР, сахарного диабета 2-го типа, МС в целом. В то же время генетические риски МС можно снизить, возможно, даже почти исключить соответствующим стилем жизни и питания.

**Риск тромбгеморрагических осложнений, подготовка к операции кесарева сечения и ведение послеоперационного периода у женщин с метаболическим синдромом.** Беременность у больных с ожирением и МС представляет собой сложную комплексную проблему. Эти пациентки относятся к группе высочайшего риска по возникновению различных осложнений соматического и акушерского характера, угрожающих здоровью и жизни как матери, так и плода. С момента наступления беременности у женщин с ожирением и метаболическим синдромом врачи сталкиваются с такими осложнениями: угроза прерывания беременности, нередко гипотрофия плода, переносная беременность, развитие гестозов вплоть до тяжелой формы эклампсии и гибели плода. По данным многих исследователей, ожирение взаимосвязано со значительным повышением риска развития преэклампсии, гестационного диабета, повышения АД во время беременности, АГ, а также с повышением частоты фетальной макросомии, родовой травмы ново-

рожденных, материнского травматизма в родах. Такие пациентки относятся к группе риска по возникновению самых различных осложнений. Это осложнения в родах и послеродовом периоде: нарушения родовой деятельности, дистоция плечиков плода, кровотечения в родах и послеродовом периоде, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод, высокая частота оперативных вмешательств, индукции родов.

По данным ряда авторов, женщины с ожирением имеют не только более высокий риск, но и высокий процент родоразрешения путем кесарева сечения, чем женщины с нормальной массой тела. Исследование, проведенное T.D. Valentin и соавт., показало, что беременные с ожирением имели высокий процент индукции родов, и наиболее частая причина этого — переносная беременность. Данные этих авторов свидетельствуют о том, что у беременных с ИМТ = 26–30 кг/м<sup>2</sup> и больше 30 кг/м<sup>2</sup> процент родоразрешения путем кесарева сечения составил 19 и 24% соответственно, по сравнению с контрольной группой беременных с ИМТ = 20–25 кг/м<sup>2</sup>, где процент кесарева сечения — 9%. По данным авторов, наиболее частая причина кесарева сечения — это клинически узкий таз и поздние децелерации как признак прогрессирующей гипоксии плода при оценке его сердечного ритма.

Исследование Е.Б. Передеряевой (2003–2005 гг.) показало, что 60 беременных (77,9%) из 77 исследуемых женщин с МС были родоразрешены путем кесарева сечения.

Согласно результатам исследований, ожирение связано не только с повышением частоты операций кесарева сечения, но также и с осложнениями после оперативного родоразрешения и анестезии.

По результатам исследования, проведенного T.D. Myles и соавт., ожирение является независимым фактором риска развития гнойно-септических осложнений после кесарева сечения даже в том случае, когда проводилась антибиотикопрофилактика.

Еще одним грозным осложнением у беременных с ожирением и МС в течение всей беременности, родов, послеродового периода, а также после операции кесарева сечения являются тромбозы глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии. Известно, что к факторам риска развития ТГВ/ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии) относятся:

- 1) ожирение;
- 2) гестоз;
- 3) родоразрешение (особенно экстренная операция кесарева сечения);

- 4) варикозное расширение вен нижних конечностей;
- 5) тромбофилии (генетические формы, АФС);
- 6) сахарный диабет.

Эти факторы риска имеют место у женщин с ожирением и МС в течение всего гестационного периода, родов и послеродового периода.

Возможность возникновения ТГВ и ТЭЛА у беременных с МС обусловлена нарушением в системе гемостаза, фибринолиза, наличием провоспалительного статуса, которые являются дополнительными предрасполагающими факторами, укладывающимися в понятие метаболического синдрома. Повышение концентрации фибриногена может приводить к нарушению реологических свойств крови, усиливать вязкость крови, создавать гиперкоагуляционный фон метаболического синдрома.

В исследовании Е.Б. Передеряевой (2005 г.) было показано, что у женщин с МС имеет место высокая частота встречаемости генетических форм тромбофилии, а также комбинированной формы тромбофилии, а именно: у женщин с метаболическим синдромом отмечается в большом проценте случаев генетическая форма гипофибринолиза, особенностью которой является превалирование в общей структуре генетических форм тромбофилии полиморфизма гена PAI-1 и большой процент встречаемости гомозиготной формы 4G/4G полиморфизма в гене PAI-1. Установлено, что наиболее частый полиморфизм 4-гуаноидина (4G/5G) в промоторе PAI-1 ассоциируется с повышенной PAI-1 активностью. Обнаружено, что повышенный уровень PAI-1 приводит к повышенному риску атеротромботических эпизодов, а также может способствовать прогрессии сосудистых заболеваний.

Кроме того, исследования показали, что одной из наиболее частых причин развития тромбогеморрагических и тромбоэмболических осложнений у беременных и родильниц является АФС. В проведенном исследовании Е.Б. Передеряевой у 10 (14,3%) женщин с метаболическим синдромом было выявлено сочетание АФС с генетическими формами тромбофилии.

Принимая во внимание тот факт, что метаболический синдром часто сочетается с тромбофилическими осложнениями, своевременная диагностика и патогенетически обоснованная профилактика тромбогеморрагических осложнений у беременных, страдающих ожирением и МС, очень актуальна, особенно у больных, акушерский статус и тяжесть заболевания которых требуют абдоминального родоразрешения.

Риск развития тромбгеморрагических и тромбоемболических осложнений при операции кесарева сечения у больных с МС достаточно высок. Это объясняется не только тем, что при МС имеет место тромбофилия, но и тем, что при кесаревом сечении вступают в действие многие дополнительные факторы, способствующие активации сосудистого, плазменного и клеточного звеньев гемостаза: операционные агрессия и травма, изменения внутривенозной гемодинамики, связанные с ИВЛ и т.д.

Исследования показали, что при операции кесарева сечения до и после извлечения плода тромбогенная активность крови, оттекающей по маточным венам, намного больше, чем таковая в периферической крови. Фибринолитическая активность ее почти в три раза снижена. Коагуляционная способность периферической крови снижается, гиперкоагуляция маточной крови еще больше увеличивается. Это позволяет предположить, что из матки в общий кровоток поступают вещества, обладающие тромбопластиновым или даже тромбиновым свойством. Во время беременности этот процесс носит физиологический характер, и свертываемость периферической крови постепенно повышается. Во время операции возможность попадания тромбопластических веществ в кровоток увеличивается, поэтому возникает такая разница между свертываемостью периферической и маточной крови. В этот период развивается гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома. При этом происходит уменьшение времени свертывания крови, снижение уровня фибриногена и наличие большого суммарного количества продуктов деградации фибриногена и фибрина — основных показателей развития ДВС-синдрома. Через 1 ч после операции свертывающая способность периферической крови восстанавливается и отмечается некоторая тенденция к гиперкоагуляции, концентрация фибриногена не достигает исходного уровня. Через 24 ч после операции гиперкоагуляция, наблюдаемая в раннем послеоперационном периоде, заметно увеличивается: концентрация фибриногена повышается, фибринолитическая активность снижается, активность противосвертывающей системы резко снижена. К 3–5-м суткам послеродового периода гиперкоагуляция сохраняется, причем она достоверно выше, чем у рожениц, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Фактором, способствующим повышению свертываемости крови, является попадание во время операции в брюшную полость околоплодных вод, которые легко всасываются и способствуют возникновению

гиперкоагуляции крови. По данным разных исследователей, в нарушении реологических свойств крови у рожениц после кесарева сечения большую роль играет интенсивность агрегации тромбоцитов, которая на всех этапах операционного периода оказывается в два и более раз выше, чем у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Во избежание быстрого и неблагоприятного для сердечно-сосудистой системы перераспределения крови и профилактики тромбоемболических осложнений производится бинтование нижних конечностей эластическими бинтами за 3–5 ч до операции и в течение 4–5 дней после нее. Во время операции и в первые 4 ч после нее осуществляется управляемая гемодилюция (вводятся глюкозо-новокаиновая смесь, гемодез, свежезамороженная плазма, реополиглюкин), что приводит к уменьшению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови и темпа потребления прокоагулянтов и тромбоцитов.

Профилактика тромбгеморрагических осложнений должна быть комплексной и направленной на устранение или смягчение факторов риска. Одним из последних и наиболее перспективных методов профилактики тромботических осложнений является использование низкомолекулярных гепаринов — НМГ (фраксипарин, клексан, фрагмин).

В исследовании Е.Б. Передеряевой все пациентки ( $n = 77$ ) относились к группе высокого риска по развитию тромбгеморрагических осложнений. В связи с этим применение НМГ было показано всем пациенткам основных групп в периоперационном периоде. Доза НМГ корректировалась в зависимости от уровней маркеров тромбофилии, агрегационной активности тромбоцитов, веса беременной женщины. В случае положительных тестов на молекулярные маркеры тромбинемии и фибринообразования (ТАТ, F1+2, D-димер, PF4), отражающих реальную тромбофилию, антитромботическая терапия назначалась немедленно.

Все женщины были разделены на две группы: I группа ( $n = 32$ ) — женщины, которые получали терапию, начиная с фертильного цикла; II группа ( $n = 45$ ) — беременные женщины, обследованные и получавшие терапию со II или III триместра беременности.

Контролем эффективности антитромботической терапии являлись молекулярные маркеры тромбинемии и фибринообразования: тромбоцитарный фактор (PF4), комплекс тромбин-анти тромбин (ТАТ), фрагменты F1+2 протромбина, D-димер, — а также

агрегационная активность тромбоцитов. В результате терапии с использованием НМГ как базового препарата отмечалось по лабораторным данным снижение уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, D-димер, F1+2), нормализация функции тромбоцитов.

НМГ отменялся за 12 ч до планового оперативного родоразрешения, через 8 ч после операции его прием возобновлялся и продолжался в течение 10 дней.

Во время родоразрешения заместительная терапия свежезамороженной плазмой (СЗП) с профилактической целью производилась у всех (100%) пациенток в дозе 180–400 мл в зависимости от исходных показателей гемостаза. СЗП представляет собой нативную плазму, замороженную при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$  сразу же после ее получения. В состав плазмы входит большое количество биологически активных компонентов — липоидов, углеводов, разнообразных комплексов липопротеидов, гликопротеидов, ферментов, витаминов, гормонов и др. Главное достоинство СЗП определяется наличием в ней всего комплекса факторов системы гемостаза, в том числе АТ III, который, стабилизируя факторы свертывания, препятствует их быстрому потреблению.

На фоне проводимой антитромботической профилактики НМГ ни в одном из случаев не наблюдалось послеоперационных тромбоэмболических осложнений.

Полученные данные позволяют сделать вывод об обязательности противотромботической терапии у беременных и родильниц с МС в периперационном периоде. Препаратом выбора для ведения пациенток с МС в периперационном периоде является низкомолекулярный гепарин (фраксипарин, клексан, фрагмин) в связи с длительным противотромботическим эффектом за счет активации фибринолиза и предотвращения образованию тромбина, выраженных антитромбоцитарных свойств, а также максимальной эффективности и безопасности как для матери, так и для плода.

Наличие основных проявлений метаболического синдрома (ИР, ГИ, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение) приводит к развитию эндотелиопатии у женщин с МС. Помимо этого, к развитию дисфункции эндотелия приводят у данной категории лиц наличие оксидативного стресса и провоспалительного статуса: гиперпродукция специфических и неспецифических медиаторов воспаления (комплемента, лейкотриенов, простагландинов, простаглицлина), цитокинов (TNF- $\alpha$ , интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8), гистамина, клеточных адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), фактора активации

тромбоцитов, токсических метаболитов кислорода и других свободных радикалов, кинин-калликреиновой системы, — что дополнительно приводит к активации системы гемостаза. Усугубляет эндотелиопатию протромботический статус: повышенный уровень PAI-1, наличие генетической и/или приобретенной форм (АФС) тромбофилии. Помимо этого, протромботический статус является независимым фактором тромбоза у этой категории больных.

Ранняя патогенетически обоснованная антикоагулянтная профилактика позволяет не только предотвратить рецидив острых сосудистых нарушений во время беременности, но и улучшить акушерские и перинатальные исходы у женщин с МС.

Важнейшими методами контроля эффективности и безопасности противотромботической профилактики с использованием НМГ являются:

- а) лабораторные: уровни молекулярных маркеров ТАТ, D-димера, агрегационная активность тромбоцитов, тест глобальной оценки функционирования системы протеина С; количество тромбоцитов (с целью исключения редкого осложнения гепаринотерапии — гепарин-индуцированной тромбоцитопении и тромбоза);
- б) клинические: УЗИ, доплерометрия, КТГ, дуплексная ультрасонография сосудов нижних конечностей.

Наиболее неблагоприятным в прогностическом плане являются мультигенные формы тромбофилии, равно как и сочетание АФС с одной или более генетической формой тромбофилии.

Наличие острых сосудистых нарушений в анамнезе (тромбозы, тромбоэмболии, инсульты, тяжелые гестозы, HELLP-синдром, ПОНРП) является прямым показанием для скрининга на предмет АФС и генетической тромбофилии. Большие трудности возникают при ведении первобеременных с МС, которые не имеют личного тромботического и, соответственно, отягощенного акушерского анамнеза. В таких случаях необходимо подробно анализировать семейный тромботический анамнез и, при наличии такового, проводить скрининг. Если первая беременность протекает неблагоприятно, также оправдан скрининг на тромбофилию.

Полученные данные о наличии провоспалительного статуса и исходной генетической и/или приобретенной тромбофилии практически у всех женщин с МС ставят дискуссионный вопрос о допустимости применения препаратов заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в менопаузальном периоде

и гормональной контрацепции (ГК). Мы полагаем, что применение любых препаратов ЗГТ и ГК у женщин с МС противопоказано, поскольку, как выше указывалось, у этих женщин имеет место провоспалительный статус, а все препараты ЗГТ и ГК его значительно повышают. Следовательно, базовый провоспалительный статус является основной причиной отказа от применения препаратов ЗГТ и ГК. Помимо этого, исходная генетическая и/или приобретенная тромбофилия приводит к повышению протромботического потенциала у этих женщин, что приводит к высокому риску развития тромбозов; следовательно, тромбофилия является также одной из причин отказа от применения препаратов ЗГТ и ГК у женщин с МС.

В свете вышесказанного следует пересмотреть принципы применения препаратов гормональной контрацепции и ЗГТ у женщин с МС.

Все эти положения относятся и к проведению гормонотерапии при инвитрофертилизации. Таким образом экстракорпоральное оплодотворение должно проводиться под прикрытием НМГ.

Существующие в литературе указания на существование менопаузального метаболического синдрома мы считаем несостоятельными. Метаболический синдром — либо есть, либо его нет.

Принимая во внимание тот факт, что метаболический синдром часто сочетается с генетическими формами тромбофилии, провоспалительным статусом, следует сказать, что женщины с метаболическим синдромом входят в группу высокого риска по развитию не только разнообразной акушерской патологии, но и сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов и тромбозмоблий. Это диктует необходимость противотромботической профилактики НМГ в пред- и послеоперационном периоде при проведении гинекологических, хирургических, онкогинекологических операций у женщин с МС.

Следует отметить, что в условиях беременности провоспалительный статус и генетическая и/или приобретенная тромбофилия являются факторами повышенного риска развития ДВС-синдрома с возможными тромбгеморрагическими осложнениями. Самыми опасными геморрагическими осложнениями могут быть тромбоцитопатия и коагулопатия потребления.

Многие острые сосудистые нарушения в течение гестационного процесса на сегодняшний день могут заранее прогнозироваться. Патогенетическая профилактика и дифференцированная терапия позволяют не только предупредить развитие акушерских ос-

ложнений, но и, следовательно, снизить материнскую смертность и заболеваемость, а также улучшить перинатальные показатели у женщин с метаболическим синдромом.

Таким образом, метаболический синдром является ярким примером сочетания так называемых «больших» синдромов: метаболический синдром, ДВС-синдром, синдром системного воспалительного ответа, антифосфолипидный синдром, генетические формы тромбофилии, — которые лежат в основе формирования разнообразной акушерской патологии.

## Литература

1. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром — основы патогенетической терапии // Лечащий врач. — 2003. — № 10.
2. Алешин С. Метаболический синдром X: состояние высокого риска. — Оргомлекулярная медицина, 2003.
3. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности // Тер. арх. — 1999. — № 10. — С. 18–22.
4. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. — 208 с.
5. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 285 с.
6. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение: Пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2004. — 239 с.
7. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В. и др. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. — М.: Академия естествознания, 2010. — 73 с.
8. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005.
9. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004.
10. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // Практическая медицина. — 2012. — № 5. — С. 22–29.

11. *Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И.* Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9. — № 2. — С. 67–71.
12. *Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Бабенко А.Ю.* Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома. Лечение // Врачебные ведомости. — 1999. — № 1 (7). — С. 34–36.
13. *Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Бабенко А.Ю.* Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 1998. — № 4. — С. 43–48.
14. *Бокарев И.Н., Попова Л.В., Кондратьева Т.Б.* Венозный тромбоземболизм: лечение и профилактика // Хирургия. Приложение к журналу Consillium Medicum. — 2005. — Т. 7. — № 1.
15. *Боровкова Е.И.* Ведение беременности у пациентов с избыточным весом и ожирением // Материалы образовательного семинара «Репродуктивное здоровье женщин вне и во время беременности». — М., 2010. — С. 23–27.
16. *Бохман Я.В., Рыбин Е.П.* Полинеоплазии органов репродуктивной системы. — СПб.: Нева-Люкс, 2001. — 240 с.
17. *Бутрова С.А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал. — 2001. — № 2. — С. 56–60.
18. *Гадаева З.К.* Частота и спектр полиморфизмов провоспалительных цитокинов и тромбофилии у беременных с метаболическим синдромом и гестозом // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». — М., 2009. — С. 42.
19. *Гадаева З.К., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Макацария А.Д.* Диагностическое и прогностическое значение определения полиморфизмов провоспалительных цитокинов у беременных с метаболическим синдромом и тяжелым гестозом в анамнезе // Материалы IV Съезда акушер-гинекологов России. — М., 2008. — С. 47–48.
20. *Гинзбург М.М., Козуница Г.С.* Синдром инсулинорезистентности // Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т. 43. — № 1. — С. 40–43.
21. *Гинзбург М.М., Козуница Г.С., Сергеев О.В.* Связь инсулина и артериального давления при ожирении у женщин // Проблемы эндокринологии. — 1996. — Т. 42. — № 4. — С. 25–27.
22. *Гинзбург М.М., Сергеев О.В., Козуница Г.С.* Зависимость артериального давления от распределения жира у женщин, больных ожирением // Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т. 43. — № 1. — С. 31–33.
23. *Гинзбург М.М., Козуница Г.С.* Значение распределения жира при ожирении // Проблемы эндокринологии. — 1996. — Т. 42. — № 6. — С.30–34.
24. *Гинзбург М.М., Козуница Г.С., Котельников Г.П.* Ожирение как болезнь образа жизни. Современные аспекты профилактики и лечения. — Самара: Изд-во Самарского Госмедуниверситета, 1997. — 48 с.
25. *Гинзбург М.М., Козуница Г.С.* Ожирение. Дисбаланс энергии или дисбаланс нутриентов? // Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т. 43. — № 5. — С. 42–46.
26. *Гинзбург М.М., Козуница Г.С., Крюков Н.Н.* Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение. — Самара: Парус, 2000. — 159 с.
27. *Гинзбург М.М., Крюков Н.Н.* Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2002. — 127 с.
28. *Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния / Под ред. А.Д. Макацария, Р.А. Саидовой.* — М.: Триада-Х, 2004. — 240 с.
29. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 216–232.
30. *Демидова Т.Ю.* Ожирение — основа метаболического синдрома // Лечащий врач. — 2002. — № 5. — С. 15–19.
31. *Диденко В.А.* Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез // Лабораторная медицина. — 1999. — № 2.
32. *Дмитриев А.Н.* Ожирение и метаболический синдром. — Екатеринбург: УГМА, 2001. — 160 с.
33. *Дубоссарская З.М., Дука Ю.М.* Генетические и приобретенные формы тромбофилии и метаболический синдром // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2008. — № 1 (10). — С. 26–29.
34. *Жукова А.В., Нефедова Ю.Б., Винник Т.А. и др.* Анализ углеводного метаболизма у лиц, страдающих гипертонической болезнью, в зависимости от TRG64ARG полиморфизма b3-адренорецептора // Артериальная гипертензия. — 1999. — № 5. — С. 19–20.
35. *Зимин Ю.В.* Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и артериальная гипертензия // Кардиология. — 1996. — № 11. — С. 81–91.
36. *Зимин Ю.В.* Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X (синдрома



- инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома // Кардиология. — 1999. — № 8. — С. 37–41.
37. *Зимин Ю.В.* Происхождение, диагностическое и клиническое значения синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X // Кардиология. — 1998. — № 6. — С. 71–82.
38. Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т. Старковой. — М., 2002. — С. 423–441.
39. *Кузин А.И., Ленгин Ю.А.* Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. — Челябинск: «ЗАО «Челябинская межрайонная типография», 2001. — 90 с.
40. *Кузьмина-Крутецкая С.Р., Репина М.А.* Метаболический синдром у женщин. — СПб.: Изд-во Н.-Л., 2011. — 76 с.
41. *Макаров И.О., Шилов Е. М., Петунина Н. А и др.* Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 3. — С. 36–41.
42. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — С. 185–188, 798–812.
43. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В.* Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Применение низкомолекулярного гепарина в акушерской, гинекологической и онкологической практике // Consilium medicum. — 2005. — № 7. — С. 55–61.
44. *Макацария А.Д., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б.* Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8. — № 6. — С. 35–41.
45. *Маколкин В.И.* Метаболический синдром. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 142 с.
46. *Мамедов М.Н.* Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертензией: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
47. *Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А.* Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — С. 132–151, 193–196.
48. *Медведев Б.И., Астахова Т.В., Кирсанов М.С.* Состояние системы кровообращения у женщин с нормальной и избыточной массой тела при неосложненной беременности // Вопросы охраны мат. и дет. — 1991. — № 7. — С. 49–53.
49. *Мельниченко Г.А.* Ожирение в практике эндокринолога // РМЖ. — 2001. — Т. 9. — № 2. — С. 82–87.
50. Метаболический синдром / Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — С. 224.
51. *Моисеев В.С., Ивлева А.Я., Кобалава Ж.Д.* Гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз — клинические проявления метаболического синдрома X // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 1995. — № 5. — С. 15–18.
52. *Мочалов А.А., Соколов Е.И., Манухин И.Б.* Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом // Лечащий врач. — 2011. — № 3. — С. 43–47.
53. *Мычка В.Б.* Артериальная гипертензия и ожирение // Consilium provisorum. — 2002. — № 5. — С. 18–21.
54. *Оганов Р.Г., Александров А.А.* Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10. — № 11. — С. 486–491.
55. *Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А.* Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Тер. архив. — 1998. — № 12. — С. 19–23.
56. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МИА, 2004. — 456 с.
57. Ожирение. Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. — С. 96–119, 219–234.
58. *Передеряева Е.Б.* Основные принципы ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 149 с.
59. *Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г.* Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний // Междунар. мед. журн. — 2001. — Т. 7. — № 3. — С. 6–10.
60. *Полякова В.А.* Онкогинекология. — М.: Медицинская книга, 2001. — 192 с.
61. *Прилепская, В.Н., Гогаева Е.В.* Ожирение у женщин в различные возрастные периоды // Гинекология. — 2002. — Т. 4. — № 1.
62. Репродуктивная эндокринология: пер. с англ. / Под ред. С. Иена, Р. Даффе. — М., 1998. — Т. 1. — С. 171–173, 197–201.
63. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — С. 360–395.

64. Савельева И.В. Беременность и метаболический синдром: состояные проблемы // Рос. вестник акуш.-гинеколог. — 2010. — № 2. — С. 28–31.
65. Саидова Р.А., Семенова Ю.И., Макацария А.Д. Основные принципы гормональной коррекции эндокринных нарушений при невынашивании беременности в первом триместре. — М., 2004. — 28 с.
66. Саркисова А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 85 с.
67. Серов В.Н. Послеродовые нейроэндокринные заболевания. — М.: Медицина, 1978. — 246 с.
68. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. — М.: МЕД-пресс-информ, 2004. — С. 139–153, 155–158, 274–275, 285–330.
69. Серов В.Н., Кан Н.И. Клинико-патогенетические варианты гормональной недостаточности яичников у женщин с метаболическим синдромом // Акуш. и гинеколог. — 2004. — № 5.
70. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х. — 2002. — С. 150–152.
71. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2000. — С. 188–206.
72. Стрижова Н.В., Сиракянц И.К., Саркисова А.В. и др. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов при метаболическом синдроме у женщин с ожирением // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 6.
73. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической клинике / Под ред. А.Д. Макацария. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 1056 с.
74. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертония // Артериальная гипертония. — 2002. — Т. 8. — № 1. — С. 37–41.
75. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Consilium medicum. — Т. 4. — № 11. — 2002. — С. 587–592.
76. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. — М.: MEDIA MEDICA, 2004. — 163 с.
77. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — № 3. — С. 32–38.
78. Чернуха Е.А., Чернуха Г.Е. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением // Акуш. и гинеколог. — № 1. — 1992. — С. 68–73.
79. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? // РМЖ. — 2001. — Т. 9. — № 2. — С. 88–92.
80. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 2003. — 816 с.
81. Шилов А.М., Чубаров М.В. и др. Артериальная гипертония и метаболический синдром X // РМЖ. — 2003. — Т. 11. — № 21. — С. 45–50.
82. Шостак Н.А., Аничков Д.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома // РМЖ. — 2002. — № 27. — С. 1255–1257.
83. Шумбутова А.Ю., Ткачева О.Н., Самсоненко Н.С., Гусева К.Ю. Метаболический синдром у женщин — механизмы развития и поиск эффективных методов ранней коррекции // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — V. 16 (5). — С. 33–37.
84. Albrink M.J., Krauss R.M., Lindgren F.T. et al. Interrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in normal population // Lipids. — 1980. — № 15. — P. 668–676.
85. Albrink M.K., Mann E.B. Serum triglycerides in coronary artery disease // Arch. Intern. Med. — 1959. — № 103. — P. 4–8.
86. Alessi M.C., Lijnen H.R. et al. Adipose tissue and atherothrombosis // Pathophysiol Haemost. Thromb. — 2003/2004. — № 33. — P. 290–297.
87. Alessi M.C., Peirctti F., Morange P. et al. Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease // Diabetes. — 1997. — № 46. — P. 860–867.
88. Ashwell M. The health of the nation target for obesity // Int. J. Obes. — 1994. — V. 18. — P. 837–840.
89. Austin M.A., King M.C., Vranizan K.M. et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk // Circulation. — 1990. — № 82. — P. 495–506.
90. Avogaro P., Crepaldi G., Enzi G. et al. Association of hyperlipaemia, diabetes mellitus and mild obesity // Acta Diabetol. Lat. — 1967. — № 4. — P. 572.
91. Bagdade J.D., Bierman E.L., Porte D. Jr. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and non-diabetic subjects // J. Clin. Invest. — 1967. — № 46. — P. 1549–1557.
92. Balen A.H., Jacobs H.S. Infertility in Practice. — Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone, 2003. — 490 p.
93. Barden A.E., Beilin L.J., Ritchie J. et al. Does a predisposition to the metabolic syndrome sensitize women to develop pre-eclampsia? // J. Hypertens. — 1999. — V. 17 (9). — P. 1307–1315.

94. *Barker D.J.* Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life // *Nutrition*. — 1997. — V. 13 (9). — P. 807–813.
95. *Basdevant A., Cassuto D., Gibault T. et al.* Microalbuminuria and body fat distribution in obese subjects // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1994. — V. 18. — P. 806–811.
96. *Bjorntorp P.* Neuroendocrine abnormalities in human obesity // *Metabolism*. — 1995. — V. 132. — P. 12–24.
97. *Bjorntorp P.* Evolution of the understanding of the role of exercise in obesity and its complications // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1995. — V. 19. — Suppl. 4. — S1–4.
98. *Bjorntorp P.* Coronary disease and obesity // *Mediography*. — 1991. — V. 13 (1). — P. 45–47.
99. *Bjorntorp P.* Metabolic implications of body fat distribution // *Diabetes Care*. — 1991. — V. 14. — P. 1132–1143.
100. *Bray G.* Obesity: a time bomb to be defused // *Lancet*. — 1998. — V. 352. — № 18. — P. 160–161.
101. *Bray G.A., Popkin B.M.* Dietary fat intake does affect obesity! // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — V. 68. — № 6. — P. 1157–1173.
102. *Brenner B.* Thrombophilia and pregnancy // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* — 2003. — V. 1 (6). — P. 351–355.
103. *Brunzell J.D., Hokanson J.E.* Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance // *Diabetes Care*. — 1999. — V. 22. — C10–C13.
104. *Calandra C., Abell D.A., Beischer N.A.* Maternal obesity in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 1981. — V. 57. — P. 8.
105. *Castro L.C., Avina R.L.* Maternal obesity and pregnancy outcomes // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 14 (6). — P. 601–606.
106. *Crane S.S., Wojtowycz M.A., Dye T.D. et al.* Association between prepregnancy obesity and the risk of cesarean delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — V. 89 (213).
107. *Davidson P., Albrink M.J.* Abnormal plasma insulin response with high plasma triglycerides independent of clinical diabetes or obesity // *J. Clin. Invest.* — 1966. — № 45. — 1000 p.
108. *Davis B.R., Cutler J.D., Gordon D.J. et al.* Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *Am. J. Hypertens.* — 1996. — V. 9. — P. 342–360.
109. *Davis S.N., Colburn C., Robbins R. et al.* Evidence that the brain of the conscious dog is insulin sensitive // *J. Clin. Invest.* — 1995. — V. 95. — P. 593–602.
110. *Dawson S., Hamsten A., Wiman B. et al.* Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-I locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity // *Arterioscl. Thromb.* — 1991. — № 11. — P. 183–190.
111. *DeFronzo R., Ferrannini E.* Insulin resistance, a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease // *Diabetes Care*. — 1991. — V. 4. — № 3. — P. 173–194.
112. *Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. et al.* Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — V. 334. — № 15. — P. 952–957.
113. *Despres J.P., Marette A.* Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk // *Curr. Opin. Lipid.* — 1994. — V. 5. — P. 274–289.
114. *Despres J.P., Moorjani S., Lupien P.J. et al.* Regional distribution of body fat, plasma insulin, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease // *Arteriosclerosis*. — 1990. — № 10. — P. 497–511.
115. *Desires J.P., Krauts R.M.* Obesity and lipoprotein metabolism // In: *Handbook of obesity* / Eds. G.F. Bray, C. Bouchard, W.P.T. James. — New York: Marcel Dekker Inc, 1998. — P. 651–676.
116. *Despres J.P., Moorjani S., Lupien P.J. et al.* Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease // *Arteriosclerosis*. — 1990. — № 10. — P. 497–511.
117. *Diamanti-Kandaraki E., Bergiele A.* The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female // *Obesity Reviews*. — 2001. — V. 2. — № 4.
118. *Eckel Robert H.* Obesity: mechanisms and clinical management. — Philadelphia.: Lippincott Williams and Wilkins, 2003. — P. 378–398.
119. *Ehrenberg H.M., Durnwald C.P., Catalano P., Mercer B.M.* The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — V. 191 (3). — P. 969–974.
120. *Eriksson P., Reynisdottir S., Lonnqvist F. et al.* Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals // *Diabetologia*. — 1998. — № 41. — P. 65–71.
121. *Eldor A.* Thrombophilia, Thrombosis and Pregnancy // *Thromb. Haemost.* — 2001. — V. 86. — P. 104–111.
122. *Epstein M., Sowers J.R.* Diabetes mellitus and hypertension // *Hypertension*. — 1992. — V. 19. — P. 403–418.
123. *Felber J.P. et al.* Insulin and blood pressure in the obesity // *Diabetologia*. — 1995. — P. 1220–1228.

124. *Ferrannini E., Haffner S.M., Mitchell B.D. et al.* Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome // *Diabetologia*. — 1991. — № 34. — P. 416–422.
125. *Ferrannini E., Natali A., Capaldo B. et al.* Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. Role of age and obesity // *Hypertension*. — 1997. — № 30. — P. 1144–1149.
126. *Festa A., D'Agostino R. Jr., Tracy R.P., Haffner S.M.* Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Diabetes*. — 2002. — № 51. — P. 1131–1137.
127. *Ford A.* Metabolic syndrome. — Всемирные новости, 2002.
128. *Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA*. — 2002. — V. 287. — P. 356–359.
129. *Fortaine K.R., Cheskin L.J., Barofsky I.* Health-related quality of life in obese persons seeking treatment // *J. FamPract.* — 1996. — № 43. — P. 265–270.
130. *Fujioka S., Matsuzawa Y., Tokunaga K. et al.* Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity // *Metabolism*. — 1987. — № 36. — P. 54–59.
131. *Grunberger W., Riss P.* Influence of body weight and weight increase on the development and severity of an EPH gestosis // *Z. Geburtshilfe Perinatol.* — 1980. — V. 184 (3). — P. 217–222.
132. *Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C. et al.* Clinical Management of Metabolic Syndrome // *Circulation*. — 2004. — V. 109. — P. 551–556.
133. *Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P. et al.* Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) // *Diabetes*. — 1992. — № 41. — P. 715–722.
134. *Have P., Kasin-Karakas S., Mueller W. et al.* Relationship plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss // *J. Clin. Endocr.* — 1996. — V. 81. — P. 4406–4413.
135. *Haffner S., Lehto S., Ronnema T. et al.* Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 339. — P. 229–234.
136. *Hashimoto N., Saito Y.* Diagnostic criteria of insulin resistance and multiple risk factor syndrome // *Nippon Rinsho*. — 2000. — V. 58. — № 2. — P. 405–415.
137. *Hubert H.B., Fenleib M., Mcnamara P.M. et al.* Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participant in the Framingham study // *Circulation*. — 1983. — V. 67. — P. 968–977.
138. *Imperatore G., Riccardi G., Iovine C. et al.* Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study // *Diabetes Care*. — 1998. — V. 21 (4). — P. 649–654.
139. *Julian-Vague I., Alessi M.C., Vague P.* Increased plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis // *Diabetologia*. — 1991. — V. 34. — P. 457–462.
140. *Juhan-Vague I., Alessi M.C.* PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events // *Thromb. Haemost.* — 1997. — V. 78. — P. 656–660.
141. *Juhan-Vague I., Pyke S.D., Alessi M.C. et al.* Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT study group. European concerted action on thrombosis and disabilities [see comments] // *Circulation*. — 1996. — V. 94. — P. 2057–2063.
142. *Juhan-Vague I., Thompson S.G., Jespersen J.* Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. // *Arterioscl. Thromb.* — 1993. — № 13. — P. 1865–1873.
143. *Juhan-Vague L., Valadier J., Alessi M.C. et al.* Deficient t-PA release and elevated PA inhibitor levels in patients with spontaneous or recurrent deep venous thrombosis // *Thromb. Haemost.* — 1987. — № 57. — P. 67–72.
144. *Julius S., Gudbrandsson T., Jamerson K. et al.* The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension // *J. Hypertens.* — 1991. — V. 9. — P. 983–986.
145. *Kaiser P.S., Kirby R.S.* Obesity as a risk factor for cesarean in a low-risk population // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — V. 97 (1). — P. 39–43.
146. *Kannel W.B., Cuppels L.A., Ramaswami R. et al.* Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study // *J. Clin. Epidemiol.* — 1991. — V. 44 (2). — P. 183–190.
147. *Kaplan N.M.* The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // *Arch. Intern. Med.* — 1989. — № 149. — P. 1514–1520.
148. *Kesaniemi Y.A., Lilja M., Kervinen K. et al.* Multiple metabolic syndrome: Aspects of genetic epidemiology and molecular genetics // *Ann. Med.* — 1992. — V. 24. — P. 461.

149. *Kissebah A.H., Vydelingum N., Murray R.W. et al.* Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — № 54. — P. 254–260.
150. *Krotkiewski M., Bjorntorp P., Sjostrom L. et al.* Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution // *J. Clin. Invest.* — 1983. — № 72. — P. 1150–1162.
151. *Kujovich Jody L.* Thrombophilia and pregnancy complications // *Am. J. of Obstetr. and Gynec.* — 2004. — № 191. — P. 412–424.
152. *Kumari A.S.* Pregnancy outcome in women with morbid obesity // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2001. — V. 73 (2). — P. 101–107.
153. *Kupferminc M.J.* Thrombophilia and pregnancy // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2003. — V. 1. — P. 111.
154. *Lamarche B., Lemieux I., Despres J.P.* The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects // *Diabetes Metab.* — 1999. — № 25. — P. 199–211.
155. *Libby P., Ridker P.M., Maseri A.* Inflammation and atherosclerosis // *Circulation.* — 2002. — V. 105 (9). — P. 1135–1143.
156. *Lijnen H.R.* Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1 // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — № 3. — P. 35–45.
157. *Lind L., Andersson P.E., Andren B. et al.* Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome // *J. Hypertens.* — 1995. — V. 13 (4). — P. 433–438.
158. *Lind L., Lithell H.* Decreased peripheral blood flow in the pathogenesis of the metabolic syndrome comprising hypertension, hyperlipidemia and hyperinsulinemia // *Am. Heart J.* — 1993. — V. 125. — P. 1494–1497.
159. *Lowe G.D.O.* Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3. — P. 1618–1627.
160. *Mavri A., Alessi M.C., Bastelica D. et al.* Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss // *Diabetologia.* — 2001. — № 44. — P. 2025–2031.
161. *Mehnert H., Kuhlmann H.* Hypertonie and Diabetes mellitus // *Deutsch. Med. J.* — 1968. — № 19. — P. 567–571.
162. *Myles T.D., Gooch J., Santolaya J.* Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery // *Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 100 (5 Pt. 1). — P. 959–964.
163. *Neel J.M.* Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by «progress»? // *Am. J. Hum. Genet.* — 1962. — V. 14. — № 2. — P. 353–362.
164. *Nestler J.* Obesity, insulin, sex steroids and ovulation // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2000. — V. 2. — № 24. — P. 71–73.
165. *Nohr E.A., Bech B.H., Davies M.J. et al.* Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — V. 106 (2). — P. 250–259.
166. *Norden Lindeberg S., Hanson U.* Hypertension and factors associated with metabolic syndrome at follow-up at 15 years in women with hypertensive disease during first pregnancy // *Hypertens Pregnancy.* — 2000. — V. 19 (2). — P. 191–198.
167. *Odeleye O., de Courten M., Pettitt D. et al.* Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children // *Diabetes.* — 1997. — V. 46. — P. 1341–1345.
168. *Pannacciulli N., De Mitrio V., Marino R. et al.* Effect of glucose tolerance status on PAI-1 plasmal levels in overweight and obese subjects // *Obes. Res.* — 2002. — № 10. — P. 717–725.
169. *Pi-Sunjyer F.X.* Medical hazards of obesity // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — V. 119 (7 pt. 2). — P. 655–660.
170. *Pontiroli A., Carpa F., Veglia F. et al.* Genetic contribution of polymorphism of the GLUT 1 and GLUT 4 genes to the susceptibility to type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in different population // *Acta Diabetol.* — 1996. — V. 33. — P. 193–197.
171. *Pouta A., Hartikainen A.L., Sovio U. et al.* Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy // *Hypertension.* — 2004. — V. 43 (4). — P. 825–831.
172. *Raichel L., Sheiner E.* Maternal obesity as a risk factor for complications in pregnancy, labor and pregnancy outcomes // *Harefuah.* — 2005. — V. 144 (2). — P. 107–111, 150.
173. *Randle P.J., Garland P., Hales C. et al.* The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbance of diabetes mellitus // *Lancet.* — 1963. — № 1. — P. 785–789.
174. *Rasmussen M.S.* Is there a need for antithrombotic prophylaxis during laparoscopic surgery? Always // *J. of Thromb. and Haemost.* — № 3. — P. 210–211.
175. *Reaven G.* Diet and Syndrome X // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2000. — V. 2. — № 6. — P. 503–507.
176. *Reaven G.M.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* — 1988. — № 37. — P. 1595–1607.

177. *Reaven G., Lithell H., Landsberg L.* Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — № 334. — P. 374–381.
178. *Reaven G.M., Lerner R.L., Stern M.P. et al.* Role of insulin in endogenous hypertriglyceridaemia // *J. Clin. Invest.* — 1967. — № 46. — P. 1756–1767.
179. *Resnick L.M.* Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of «syndrome X» // *Am. J. Hypertens.* — 1993. — V. 6 (4). — P. 123S–134S.
180. *Resnick L.* The cellular ionic basis of hypertension and allied clinical conditions // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1999. — V. 42. — № 1. — P. 1–22.
181. *Richard P. Donahue, Trevor J. Orchard.* Hyperinsulinemia and resistance: Associations with cardiovascular disease and cardiovascular risk factors // 1993. — V. 1. — P. 12–18.
182. *Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N., Greer I.A.* Preeclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? // *Atherosclerosis.* — 2004. — V. 175 (2). — P. 189–202.
183. *Samad F., Loskutoff D.J.* Tissue distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in obese mice // *Mol. Med.* — 1996. — № 2. — P. 568–582.
184. *Scherrer U., Sartori C.* Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone. Implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity // *Circulation.* — 1997. — V. 96. — P. 4104–4113.
185. *Shaper A., Wannamethee S., Walker M.* Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle-aged men // *Brit. Med. J.* — 1997. — V. 314. — P. 1311–1317.
186. *Shaw G.M., Velie E.M., Schaffer D.* Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women // *JAMA.* — 1996. — V. 275 (14). — P. 1127–1128.
187. *Sheiner E., Levy A., Menes T.S. et al.* Maternal obesity as an independent risk factor for caesarean delivery // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* — 2004. — V. 18 (3). — P. 196–201.
188. *Sowers J.R., Standley P.R., Ram J.L. et al.* Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in pathogenesis of hypertension and atherosclerosis // *Am. J. Hypertens.* — 1993. — V. 6. — P. S260–S270.
189. *Stamler J.* Epidemic obesity in the United States // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — V. 150. — P. 1040–1044.
190. *Stern M.* Epidemiology of obesity and its link to heart disease // *Metabolism.* — 1995. — V. 44 (Suppl. 3). — P. 1–3.
191. *Stone J.L., Lockwood C.J., Berkowitz G.S. et al.* Risk factors for severe preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* — 1994. — V. 83 (3). — P. 357–361.
192. *Szymanska M., Suchonska B., Wielgos M. et al.* Pregnancy and labor in obese women // *Ginekol. Pol.* — 2003. — V. 74 (6). — P. 446–450.
193. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report // *Circulation.* — 2002. — V. 106. — P. 3143.
194. *Tsao T.S., Stenbit A., Li J. et al.* Muscle-specific transgenic complementation of GLUT4-deficient mice. Effects on glucose but not lipid metabolism // *J. Clin. Invest.* — 1997. — V. 100. — P. 671–677.
195. *Usha Kiran T.S., Hemmadi S., Bethel J., Evans J.* Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index // *BJOG.* — 2005. — V. 112 (6). — P. 768–772.
196. *Vague P., Vague P., Tramon M. et al.* Obesity and diabetes // *Acta Diabetol. Lat.* — 1980. — V. 17. — P. 87–99.
197. *Vague P.* The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1956. — № 4. — P. 20–34.
198. *Valentin T.D., Sorensen J.A., Andreasen E.E.* Obese pregnant women have complicated deliveries // *Ugeskr. Laeger.* — 2003. — V. 165 (10). — P. 1027–1030.
199. *Vaughan D.E.* PAI-1 and atherothrombosis // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 3. — P. 1879–1883.
200. *Verma A., Boney C.M., Tucker R., Vohr B.R.* Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — V. 87 (7). — P. 3227–3235.
201. *Wajchenberg B.L.* Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome // *Endocr. Rev.* — 2000. — № 21. — P. 697–738.
202. *Wannamethee S.G., Lowe G.D.O., Shaper A.G. et al.* Metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men // *Atherosclerosis.* — 2005.
203. *Wannamethee S.G., Lowe G.D.O., Shaper A.G. et al.* Insulin resistance, haemostatic and inflammatory markers and coronary heart disease risk factors in type 2 diabetes with and without coronary heart disease // *Diabetologia.* — 2004. — V. 47. — P. 1557–1565.

204. Warram J.H., Martin B.C., Krolewski A.S. et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parents // *Ann. Int. Med.* — 1990. — V. 113. — P. 909–915.
205. Weiss J.L., Malone F.D., Emig D. et al. FASTER Research Consortium. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — V. 190 (4). — P. 1091–1097.
206. Werler M.M., Louik C., Shapiro S., Mitchell A.A. Pre-pregnant weight in relation to risk of neural tube defects // *JAMA.* — 1996. — V. 275 (14). — P. 1127–1128.
207. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, 3–5 June, 1997). — Geneva: WHO.
208. Widen E., Ekstrand A. et al. Insulin — resistance in type 2 diabetic patients with hypertriglyceridemia // *Diabetologia.* — 1992. — V. 35. — P. 1140–1134.
209. Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come // *Lancet.* — 1994. — V. 344. — P. 521–524.
210. World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. — Geneva, World Health Organization, 1999.
211. Yen and Jaffes's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology and Clinical Management 5th Edition. — ELSEVIER SAUNDERS, Unated States of America, 2004. — P. 746.
212. Yokoyama C., Wang X., Briggs M. et al. SREBR-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that control transcription of the low-density lipoprotein that control transcription of the low density lipoprotein receptor genes // *Cell.* — 1993. — V. 75. — P. 187–197.
213. Yudkin J.S., Juhan-Vague I., Hawe E. et al. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study // *Metabolism.* — 2004. — V. 53 (7). — P. 852–857.



Легочная гипертензия (ЛГ) — тяжелая патология, имеющая хронический прогрессирующий характер, истинные показатели заболеваемости и смертности от которой в настоящее время неизвестны. Критерием диагностики ЛГ является повышение давления в легочной артерии (ЛА) > 25 мм рт. ст. в покое и 30 мм рт. ст. при *нагрузке*. У здоровых лиц этот показатель варьирует в пределах от 9 до 16 мм рт. ст. [1]. Предварительно диагностировать ЛГ можно с помощью такого неинвазивного метода, как доплерэхокардиография, но наиболее точным методом и золотым стандартом диагностики ЛГ является инвазивное измерение давления в правых отделах сердца посредством их катетеризации [8, 9].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность ЛГ составляет примерно 15 случаев на 1 млн населения [3, 21].

Только в США количество больных легочной гипертензией оценивается примерно в 100 тыс. человек (согласно данным Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами — FDA).

Вне зависимости от ее этиологии легочная гипертензия характеризуется постепенным повышением сосудистого сопротивления и давления крови в легочной артерии, что приводит к развитию тяжелой правожелудочковой недостаточности [1]. Это патология значительно нарушает качество жизни и приводит к преждевременной смерти пациентов.

Патоморфологическую картину ЛГ неустановленного генеза впервые описал немецкий врач E. von Romberg в 1891 г. Спустя 10 лет аргентинский

врач Abel Ayerza сообщил о случае склероза легочных артерий, сопровождавшегося цианозом, одышкой, полицитемией. Два его ученика — F. Arrillanga и P. Escudero — впоследствии назвали этот синдром болезнью Аэрза (Ayerza) [49].

ЛГ подразделяют на *первичную и вторичную*, развивающуюся как осложнение основного заболевания (врожденные пороки сердца, коллагенозы, наличие тромба в ЛА, длительное повышение давления в левом предсердии, гипоксемия, хронические обструктивные заболевания легких и др.) [10, 15].

Первичная (идиопатическая) ЛГ (ПЛГ) — редкое заболевание лиц преимущественно молодого возраста, сопровождающееся повреждением эндотелия легочных сосудов и высокой летальностью [2]. Исключение составляет ЛГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и портальной гипертензией, что связано с более высокой распространенностью этих заболеваний среди мужчин [21]. Диагноз идиопатической ЛГ устанавливается при отсутствии возможных причин развития ЛГ — заболеваний сердца, легких, хронической тромбоэмболии легочной артерии и т.д. [48]. Средний период от дебюта заболевания до момента установления диагноза составляет около 2 лет, средняя выживаемость с момента диагностики — 2,8–5 лет [3, 14, 38, 39, 49].

Смертность в течение года у больных, получающих современную терапию, достигает 15% [42].

Этиология ПЛГ остается невыясненной. В настоящее время обсуждается роль генетической предрасположенности, вирусной инфекции, аутоиммунных

процессов, гормонального дисбаланса, нарушений коагуляции, приема некоторых анорексигенных препаратов (например, фенфлурамина).

О роли генетических факторов в развитии ПЛГ свидетельствуют случаи развития заболевания среди прямых родственников. Развитие семейных форм ЛГ связывают с мутациями рецепторов к протеинам семейства факторов роста TGF- $\beta$ . Более половины семейных форм ЛГ и до 20% спорадических случаев развиваются вследствие редкой мутации гена, кодирующего рецепторы морфогенетического протеина костного мозга — BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2), для которой характерно аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью. Это биологически активное вещество является мощным регулятором и индуктором роста гладкомышечных клеток сосудистой стенки и апоптоза. Известна мутация гена *ALK1*, которая связана с наследственной геморрагической телеангиэктазией, которая представляет собой более редкий врожденный вариант ЛГ [2, 10].

В основе патогенеза ПЛГ лежат три основных процесса:

- ◆ тромбоз *in situ*, развивающийся в результате нарушения функции эндотелия. В эндотелии сосудов легких нарушается соотношение метаболитов простаглицина и тромбосана в сторону усиления активности тромбосана. Снижается синтез эндотелием вазодилататора — оксида азота (NO), при этом значительно увеличивается продукция эндотелиальными клетками вазоконстриктора — эндотелина;
- ◆ гипертрофия гладкомышечных клеток с вторичной хронической вазоконстрикцией;
- ◆ пролиферативная реакция интимы и адвентиции сосудов.

В процессе формирования ЛГ в различной степени на разных стадиях болезни принимают участие системы регуляции кровообращения, вазоактивные субстанции, факторы роста, медиаторы воспаления, тромбоцитарные факторы, компоненты свертывающей системы крови.

Выделяют несколько форм ПЛГ [7, 14]: сетчатая (плексогенная) легочная артериопатия (plexogenic pulmonary arteriopathy), рецидивирующая тромбоэмболия легочных сосудов, легочная веноокклюзионная болезнь.

Для *плексогенной артериопатии* характерны гипертрофия меди, концентрический пластинчатый фиброз интимы и плексиформные структуры (выросты эндотелия в просвет сосуда).

К *тромбоэмболическому типу ПЛГ* относят случаи, при которых в легочных артериолах при микроскопии выявляют артериальные тромбы различной давности. При этом тромбы могут иметь эмболическую природу или образовываться *in situ*.

*Веноокклюзионная легочная болезнь* характеризуется обструктивным повреждением легочных вен и венул.

Клиническая картина трех типов ПЛГ настолько схожа, что разграничить их можно только при гистологическом исследовании легочной ткани, полученной при биопсии или аутопсии [16].

Классификация ЛГ за последние 20 лет неоднократно пересматривалась.

В настоящее время широко обсуждается консенсус экспертов Американского общества кардиологов (American College of Cardiology, ACC) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association, AHA) [1]. Этот документ был опубликован в апреле 2009 г. в журналах *Circulation* и *Journal of the American College of Cardiology*. Обновление рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по легочной гипертензии было представлено в сентябре 2009 г. [18]. Авторы консенсуса [1] рекомендуют ориентироваться на классификацию легочной гипертензии, предложенную экспертами Всемирной организации здравоохранения в 1998 г. и пересмотренную в 2004 г. [40]. Согласно этой классификации выделяют пять групп вариантов легочной гипертензии (табл. 33.1):

*Функциональная классификация легочной артериальной гипертензии* по NYHA у пациентов с заболеваниями сердца была предложена на Всемирном конгрессе по первичной легочной гипертензии в 1998 г. (Эвиан, Франция) [3, 12]. Согласно этой классификации различают:

- ◆ **I класс** — легочная артериальная гипертензия без ограничения физической активности и одышки;
- ◆ **II класс** — легочная артериальная гипертензия с наличием некоторого ограничения физической активности. Больные ощущают себя комфортно в состоянии покоя, но обычная физическая нагрузка вызывает неадекватную одышку или утомляемость, боль в грудной клетке либо предсинкопальное состояние;
- ◆ **III класс** — легочная артериальная гипертензия с наличием выраженного ограничения физической активности. Больные ощущают себя комфортно в состоянии покоя. Обычная физическая нагрузка вызывает неадекватную

одышку или утомляемость, боль в грудной клетке либо предсинкопальное состояние;

- ♦ **IV класс** — легочная артериальная гипертензия с невозможностью выполнять любую физическую нагрузку без возникновения жалоб. У больных отмечают симптомы правожелудочковой недостаточности. Одышка, утомляемость или их сочетание присутствуют даже в покое. Усиление дискомфорта наблюдается при любой физической нагрузке.

**Патогенез ЛГ.** В развитие ЛГ вовлечены многочисленные патогенетические процессы, включая

генетический и молекулярный уровень, развивающиеся в гладкой мускулатуре, эндотелиальных клетках и адвентиции. Результатом является нарушение баланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими веществами в сторону преобладания вазоконстрикции. Хемотаксические агенты, выделяемые поврежденным эндотелием, вызывают миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. Секреция локально активных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза *in situ*, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного

Таблица 33.1

### Классификация легочной гипертензии

Основные группы	Подтипы
1. ЛАГ	1.1. Идиопатическая 1.2. Наследственная 1.2.1. Мутация гена рецептора типа 2 к протеину костного морфогенеза (BMPR2) 1.2.2. Мутация гена активинподобной киназы-1 (ALK1) (с и без наследственной геморрагической телеангиэктазии) 1.2.3. Неизвестная мутация 1.3. Индуцированная лекарственными средствами и токсинами (фенфлурамин, дексфенфлурамин, рапсовое масло, L-триптофан, метамфетамин, кокаин) 1.4. Ассоциированная с. 1.4.1. Заболеваниями соединительной ткани 1.4.2. ВИЧ-инфекцией 1.4.3. Портальной гипертензией 1.4.4. Врожденными заболеваниями сердца 1.4.5. Шистосомозом 1.4.6. Хронической гемолитической анемией 1.5. Персистирующая ЛГ новорожденных 1.6. Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
2. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями левой половины сердца	2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка 2.2. Диастолическая дисфункция левого желудочка 2.3. Поражение клапанного аппарата
3. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии	3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких 3.2. Интерстициальные заболевания легких 3.3. Другие заболевания легких со смешанным, рестриктивным и обструктивным компонентами 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Альвеолярные гиповентиляционные расстройства 3.6. Хроническое пребывание в условиях высокогорья 3.7. Пороки развития
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ	—
5. ЛГ, обусловленная неясными многофакторными механизмами	5.1. Гематологические расстройства: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия 5.2. Системные нарушения: саркоидоз, гистиоцитоз Лангерганса: лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты 5.3. Метаболические расстройства: болезнь накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы 5.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность у больных, находящихся на гемодиализе

антикоагулянтного (вследствие освобождения простациклина и ингибитора тканевого активатора плазминогена) в прокоагулянтное. При исследовании вазоактивных субстанций показана повышенная продукция тромбоксана и мощного вазоконстрикторного пептида эндотелиального происхождения с митогенными свойствами в отношении гладкомышечных клеток — эндотелина-1, а также дефицит вазодилататоров — простациклина и оксида азота.

При идиопатической ЛГ особую роль играют калиевые каналы, повреждение которых приводит к накоплению интрацеллюлярного кальция и, соответственно, вазоконстрикции. Конечным механизмом вазоконстрикции на клеточном уровне являются универсальные изменения, характерные для всех полых органов, содержащих мышечную стенку, — внутриклеточное изменение соотношения цАМФ/цГМФ в сторону первого. В результате нарушения эндотелиальной регуляции и повышения сосудистого тонуса наступают морфологические изменения — сначала обратимые, а затем необратимые.

Основные патогенетические механизмы формирования ЛГ представлены на рис. 33.1.

**Диагностика и скрининг.** Диагностика легочной гипертензии традиционно представляет собой последовательное исключение других (более распространенных) возможных причин соответствующей клинической симптоматики. Типичные симптомы, по

которым можно заподозрить легочную гипертензию, неспецифичны и чаще встречаются при многих легочных, сердечно-сосудистых и других заболеваниях (слабость, одышка, боли в грудной клетке, синкопе, отеки нижних конечностей и т.д.).

Рекомендации по диагностике составлены таким образом, чтобы исключить в первую очередь наиболее вероятные заболевания доступными средствами. Кроме того, многие методы обследования имеют дополнительное значение, помогая оценить риск и прогноз для пациента. Так, осмотр, аускультация, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ) позволяют обнаружить увеличение размеров сердца (особенно правых отделов), иногда заметны изменения сосудистого рисунка легких, типичные признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации правого предсердия, отклонение электрической оси сердца вправо, инверсия зубца Т в правых грудных отведениях. Чтобы исключить «мимикрию» ЛГ основным заболеванием, для постановки диагноза «легочная гипертензия» ключевыми являются только те методы обследования, которые позволяют определить давление в легочной артерии. Ориентировочно это можно сделать с помощью такого неинвазивного метода, как доплерэхокардиография (ЭхоКГ), но наиболее точным методом («золотым стандартом» диагностики легочной гипертензии) является инвазивное измерение давления в легочных сосудах во время их катетеризации.

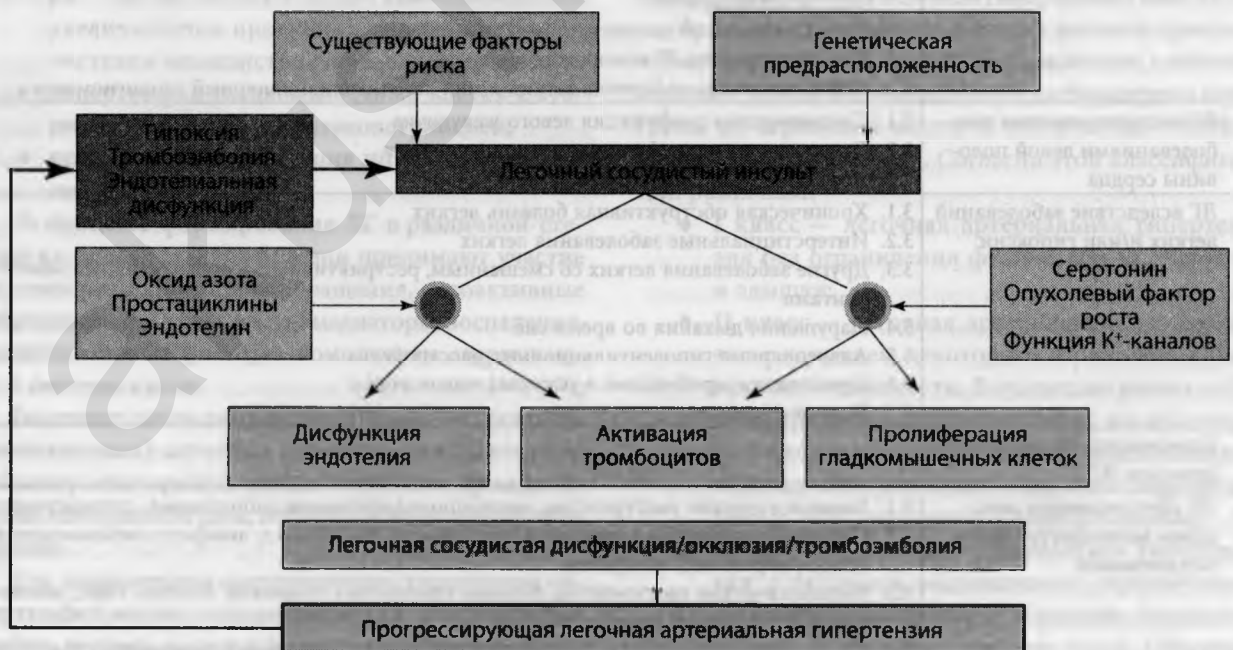


Рис. 33.1. Патогенетические механизмы ЛГ (Simon Stewart, 2005)

Для скрининга на легочную гипертензию достаточно после простого комплексного обследования оценить давление в легочной артерии с помощью ЭхоКГ. Это эффективный неинвазивный скрининговый метод выявления легочной гипертензии, хотя точность оценки реального давления в легочных сосудах при его использовании невелика по сравнению с инвазивным измерением давления при катетеризации легочной артерии.

Для уточнения диагноза, мониторингирования динамики заболевания и оценки эффективности терапии регулярно проводятся функциональные тесты: тест 6-минутной ходьбы (табл. 33.2), тредмил-тест, кардиопульмональный нагрузочный тест.

Очень важно обнаружить возможные первичные причины легочной гипертензии — пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани, тромбоэмболические нарушения, портальную гипертензию, ВИЧ и т.д.

Таблица 33.2

**Объективизация функционального класса по данным нагрузочных тестов**

Функциональный класс	Расстояние, которое пациент способен пройти за 6 мин, м	Максимальное потребление кислорода, мл/м <sup>2</sup> /мин
I	426–550	18,1–22,0
II	300–425	14,1–18,0
III	150–300	10,1–14,0
IV	< 150	< 10,0

Особый акцент необходим на своевременном выявлении легочной гипертензии тромбоэмболического происхождения. У 34% всех пациентов с острой тромбоэмболией легочных артерий окклюзия сосудов не устраняется даже при адекватной антитромботической терапии, и практически всегда в этих случаях впоследствии развивается легочная гипертензия. Кроме того, примерно у половины лиц с легочной гипертензией тромбоэмболического происхождения в анамнезе не было явных признаков острой тромбоэмболии. Методом выбора для выявления посттромбоэмболической легочной гипертензии является радионуклидное вентиляционно-перфузионное сканирование легких; его нормальные результаты (или незначительные изменения) позволяют исключить эту разновидность легочной гипертензии, а результаты сканирования, с высокой вероятностью указывающие

на тромбоэмболическое происхождение заболевания, подтверждаются затем с помощью инвазивного метода исследования — легочной ангиографии. Следует помнить, что ЭхоКГ может обнаружить только достаточно крупные тромбы в проксимальных легочных сосудах, в то время как причиной легочной гипертензии обычно становится тромбоз более мелких ветвей. Именно поэтому для диагностики легочной гипертензии тромбоэмболического происхождения целесообразно проведение вентиляционно-перфузионного сканирования, компьютерной томографии, ангиографии.

У пациентов с идиопатической легочной гипертензией следует выполнять также острый вазореактивный тест, используя вазодилататоры короткого действия (эпопростенол внутривенно, аденозин внутривенно, оксид азота ингаляционно). Это необходимо для определения наличия показаний к назначению блокаторов кальциевых каналов. Пациенты с идиопатической легочной гипертензией, которые демонстрируют хороший ответ на действие вазодилататоров (снижение среднего давления в легочной артерии на 10–40 мм рт. ст. с одновременным повышением или по крайней мере отсутствием снижения сердечного выброса), могут рассматриваться как кандидаты для длительной терапии пероральными блокаторами кальциевых каналов. Кроме того, хороший ответ на этот тест указывает на более благоприятный прогноз, что также учитывается в комплексной стратегии ведения пациента. Однако острый вазореактивный тест может выполняться только при условии отсутствия недостаточности правых отделов сердца или гемодинамической нестабильности; его проведение может быть опасным также в случае значительно повышенного давления наполнения левых камер сердца.

**Прогноз** при легочной гипертензии неблагоприятный. В среднем около 15% пациентов, получающих современную терапию, все же погибают в течение года. Однако выживаемость больных в значительной степени зависит от этиологии легочной гипертензии. Так, при легочной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией или с тромботическими/эмболическими заболеваниями, прогноз хуже, чем при идиопатической легочной гипертензии (продолжительность жизни составляет 2,8 года с момента установления диагноза). При легочной гипертензии, развившейся на фоне ВИЧ, — примерно такой же, как при идиопатической легочной гипертензии (при условии адекватной терапии). При легочной гипертензии, связанной с врожденными пороками сердца, прогноз

обычно лучше, чем при идиопатической легочной гипертензии (это может быть связано с более молодым возрастом больных, с лучшими функциональными резервами правых отделов сердца и другими факторами).

Наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода являются:

- ◆ III–IV функциональный класс (ФК) по NYHA;
- ◆ низкая переносимость физической нагрузки (плохие результаты теста 6-минутной ходьбы, тредмил-теста или кардиопульмонального нагрузочного теста);
- ◆ плохие гемодинамические показатели (высокое среднее давление в легочной артерии, высокое давление в правом предсердии, низкий сердечный индекс);
- ◆ выраженная дисфункция правого желудочка;
- ◆ наличие подтвержденной правожелудочковой недостаточности;
- ◆ значительно повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP) и N-концевого фрагмента его предшественника (N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP);
- ◆ быстрое прогрессирование симптоматики;
- ◆ системная склеродермия и тромбозы/эмболии как основная причина легочной гипертензии.

Основными причинами смерти больных идиопатической ЛГ являются прогрессирующая правожелудочковая недостаточность (47%) и внезапная сердечная смерть — 26% (главным образом у больных с IV функциональным классом) [3, 7]. К другим причинам смерти (26%) относятся пневмония, инсульты, тромбозмболии.

Однако прогноз заметно лучше при хорошем ответе на острый вазореактивный тест (и, соответственно, при последующей адекватной терапии блокаторами кальциевых каналов) — до 95% пятилетней выживаемости.

**Лечение легочной гипертензии.** Основные цели при ведении пациентов с легочной гипертензией — уменьшение симптоматики, улучшение качества жизни и повышение выживаемости. Лечение больного с легочной гипертензией в значительной степени зависит от основной причины увеличения легочного сосудистого сопротивления и давления в сосудах малого круга кровообращения. Однако имеются и специфические рекомендации, направленные непосредственно на терапию этой патологии, прежде всего на снижение резистентности легочных сосудов и уменьшение нагрузки на правые отделы сердца.

Ключевые принципы терапии легочной гипертензии были сформулированы экспертами международных кардиологических и пульмонологических сообществ в 2003 г. в рамках Третьего всемирного симпозиума по легочной гипертензии (Third World Symposium on Pulmonary Hypertension), проходившего в Венеции (Италия), и утверждены в качестве базисных практических рекомендаций как в Европе, так и в США [1–4].

Медикаментозная терапия включает следующие группы лекарственных средств:

- ◆ вазодилататоры: антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (убедительных данных об эффективности не получено), нитраты;
- ◆ простагландины: простаглицлин (внутривенно); эпопростенол (внутривенно); илопрост (аэрозоль); илопрост (внутривенно); берапрост (перорально);
- ◆ ингаляции оксида азота (эффективность значительно ниже, чем у илопроста);
- ◆ индукция алкалоза путем гипервентиляции или введения бикарбоната;
- ◆ антикоагулянты (варфарин);
- ◆ плазмозаменители (на основе сорбитола и натрия лактата: сорбилакт, реосорбилакт);
- ◆ антагонисты рецепторов эндотелина:
  - босентан (блокатор рецепторов эндотелина-1 типа А и В);
  - ситаксентан;
  - амбрисентан;
- ◆ вазоактивный интестинальный пептид;
- ◆ селективный ингибитор обратного захвата серотонина — флуоксетин;
- ◆ диуретики;
- ◆ сердечные гликозиды;
- ◆ кислород;
- ◆ липосомальные формы фосфолипидов (липофлавоно-кардио, липин);
- ◆ системная энзимотерапия.

**Общие принципы базисной медикаментозной терапии.** Ключевой принцип рекомендуемой стратегии лечения следующий: чем тяжелее пациент и чем более у него выражена СН, тем рациональнее использовать парентеральную терапию, прежде всего эпопростенол, трепростинил, илопрост. В более легких случаях (при СН II ФК, ранних признаках СН III ФК) могут успешно применяться антагонисты эндотелиновых рецепторов или ингибиторы фосфодистеразы-5.

Вероятно, имеет смысл использовать комбинацию разных препаратов, учитывая различные точки при-

ложения и возможность воздействовать на разные звенья патогенеза легочной гипертензии, однако этот вопрос пока еще только изучается. Одной из наиболее сложных проблем при этом представляется суммирование побочных эффектов препаратов, которые, как правило, достаточно агрессивны для организма и в комбинации часто обуславливают неблагоприятный профиль безопасности. Пока что небольшие плацебо-контролируемые исследования демонстрировали перспективность комбинирования илоprostа и бозентана, а также силденафила и эпопростенола, хотя попытка комбинирования эпопростенола и бозентана оказалась неудачной.

**Вспомогательная терапия и профилактика осложнений.** Всем пациентам с идиопатической легочной гипертензией показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином. Такие выводы были сделаны на основании данных, полученных в трех

неконтролируемых исследованиях: одном проспективном и двух ретроспективных (V. Fuster et al., 1984; S. Rich et al., 1992; H. Frank et al., 1997). Также может рассматриваться возможность применения антикоагулянтов у пациентов с легочной гипертензией, развившейся на фоне основного заболевания (например, системной склеродермии или врожденного порока сердца). Консенсус экспертов ACC/AHA рекомендует при применении варфарина у лиц с легочной гипертензией удерживать международное нормализованное отношение в рамках 1,5–2,5 [1].

Из симптоматического лечения одними из наиболее актуальных препаратов при легочной гипертензии являются диуретики, которые назначаются при наличии признаков перегрузки правого желудочка. При необходимости показана оксигенотерапия (для поддержания уровня кислородной сатурации артериальной крови выше 90%). Выраженная СН требует



\* Препараты выбора у данной категории больных.

Рис. 33.2. Алгоритм лечения легочной гипертензии



назначения инотропных средств и других необходимых препаратов. Пациентам с легочной гипертензией, у которых, невзирая на активную фармакотерапию, прогрессирование заболевания продолжается, а прогноз остается плохим, показано оперативное лечение. Как правило, в таких случаях проводится билатеральная трансплантация легких (при необходимости — с одновременным устранением порока сердца) или комплекса сердце–легкие.

Еще одним вариантом оперативного вмешательства является проведение предсердной септостомии при тяжелой прогрессирующей легочной гипертензии с выраженными застойными явлениями в малом круге кровообращения и перегрузкой правых отделов сердца. Больные с посттромбоэмболической легочной гипертензией должны быть проконсультированы в кардиохирургических центрах для решения вопроса о возможности и целесообразности проведения легочной тромбэндартерэктомии. В случае операбельной посттромбоэмболической легочной гипертензии такая операция является методом выбора, обеспечивая улучшение гемодинамики и функционального статуса и увеличивая выживаемость пациентов.

Таким образом, простейший алгоритм лечения легочной гипертензии можно представить на рис. 33.2.

Для продления жизни пациента и уменьшения риска активного прогрессирования и развития осложнений очень важно предупреждать избыточную нагрузку на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. В связи с этим лицам с легочной гипертензией рекомендовано своевременно проводить вакцинации от актуальных инфекционных заболеваний (грипп, пневмококковая пневмония).

Женщинам репродуктивного возраста с этой патологией по той же причине следует избегать беременности, так как материнская смертность при легочной гипертензии достигает 30–50%. Пациенткам с любой формой ЛГ беременность **противопоказана** в связи с ассоциативным возрастанием частоты летальных исходов. Тем не менее в мире накоплен определенный опыт ведения беременности у женщин с ЛГ, отказавшихся от ее прерывания, или у которых заболевание было диагностировано в поздние сроки гестации.

**Лёгочная гипертензия и беременность.** Беременность приводит к повышению объема циркулирующей крови и снижению системного сосудистого сопротивления, что способствует повышению сердечного выброса. У здоровых женщин повышение сердечного выброса сопровождается снижением легочного сосудистого сопротивления. У беременных

с ЛГ увеличению сердечного выброса препятствует повышенное давление в легочных артериях, что не позволяет достичь его необходимого уровня и влечет за собой развитие правожелудочковой недостаточности. Кроме того, гиперкоагуляция, наблюдающаяся во время беременности, сопряжена с повышенным риском тромбоза легочных артерий и тромбоэмболии. У пациенток со сбросом крови справа налево (открытое овальное окно и синдром Эйзенменгера) существует риск парадоксальной эмболии (попадание эмболов из вен в артерии большого круга кровообращения).

Ухудшение состояния женщин с ЛГ чаще всего наблюдается на 20–24-й неделе, когда наиболее выражены гемодинамические изменения, индуцированные беременностью [10, 11].

Риск сердечно-сосудистых осложнений повышается во время родов. Этому способствуют перераспределение объема циркулирующей жидкости вследствие сокращений миометрия, потуг, потери крови и вазовагальной реакции на боль; ацидоз и гиперкапния, приводящие к дальнейшему повышению легочного сосудистого сопротивления и риска тромбоэмболии.

Острая декомпенсация ЛГ наиболее часто развивается в раннем послеродовом периоде, когда происходят существенные изменения гемодинамики, связанные с прекращением плацентарного и уменьшением маточного кровотока, декомпрессией нижней полой вены, поступлением жидкости в системный кровоток из тканей и, соответственно, увеличением преднагрузки на сердце [31, 41]. Летальные исходы чаще наблюдаются в III триместре беременности и в первые 10 дней после родов [4, 5, 36].

Риск неблагоприятных исходов беременности для матери и плода наиболее высок при наличии цианоза — в частности, при синдроме Эйзенменгера [12, 8]. У женщин с этим синдромом снижение периферического сосудистого сопротивления сопровождается увеличением сброса крови справа налево, что способствует дальнейшему сужению легочных сосудов, усилению гипоксемии и развитию правожелудочковой недостаточности [8]. Гипоксемия, в свою очередь, может приводить к синкопе и внезапной смерти беременной. Внезапная смерть в родах может быть результатом осложнения анестезии [26]. Другими причинами материнской смертности у больных синдромом Эйзенменгера являются легочная тромбоэмболия или инфаркт легкого *in situ* [8].

В метаанализе Weiss и соавт., в котором оценивали исходы беременности у женщин с разными формами ЛГ ( $n = 102$ ) в период с 1978 г. по 1996 г., уровень

материнской смертности в среднем составил 38%, при синдроме Эйзенменгера — 36%, при идиопатической ЛГ — 30% и при вторичной ЛГ (согласно классификации 1973 г.) — 56% [45]. В более позднем метаанализе E. Bedard и соавт., в котором были проанализированы исходы беременности за 1997–2007 гг., материнская смертность составила в среднем 25% (17% — при идиопатической ЛГ, 28% — при ЛГ, ассоциированной с врожденными заболеваниями сердца, 33% — при ЛГ другой этиологии) [5]. Согласно недавно опубликованным результатам международного проспективного регистра, проследившего исходы 26 беременностей у больных ЛГ в течение последних 3 лет, материнская смертность составила 12% [24]. По данным метаанализа Weiss и соавт., независимыми предикторами материнской смертности являются поздняя диагностика ЛГ ( $p = 0,002$ , отношение шансов ОШ = 5,4) и поздняя госпитализация ( $p = 0,001$ , ОШ = 1,1 на каждую неделю беременности) [45]. В метаанализе E. Bedard и соавт. более высокий риск смертности был выявлен у женщин с первой беременностью и у женщин, получавших общую анестезию в родах [5]. Согласно данным обоих метаанализов, летальные исходы наблюдались преимущественно у женщин с тяжелой ЛГ, однако они описаны и у женщин с исходно легкой и умеренной ЛГ [5, 45]. Тяжелая ЛГ рассматривается в качестве фактора риска летального исхода у матери, однако показатели относительно безопасных в этом отношении значений давления в легочной артерии у беременных с ЛГ остаются неизвестными [5, 32, 36, 45].

Помимо повышенного риска летальных исходов, ЛГ ассоциируется с пятикратным повышением риска гипертензивных расстройств (в т.ч. преэклампсии), а также необходимостью госпитализации во время беременности и существенным увеличением продолжительности пребывания в стационаре в перипартальном периоде [16]. Это в значительной степени связано с состоянием новорожденного [16]. Выживаемость новорожденных у женщин с ЛГ составляет 85–89% [7, 46, 47]. Наиболее важным предиктором исходов для новорожденных является степень гипоксемии у матери: при сатурации кислорода 85% и ниже живорождение составляет 12%, а при 90% и выше — 92% [35]. Гипоксемия приводит к отставанию роста плода, выкидышам и преждевременным родам [32]. Риск этих осложнений наиболее высок у женщин с синдромом Эйзенменгера. Частота потери плода/новорожденного может достигать у них 75% [26]. Синдром Эйзенменгера также ассоциируется с малыми для гестационного возраста размерами

плода и низкой массой тела при рождении [13, 15, 19]. Смертность новорожденных у женщин с ЛГ составляет 10% и значительно повышается при синдроме Эйзенменгера [5, 15, 45]. В связи с высоким риском неблагоприятных исходов беременности для матери и новорожденного, женщины с любой формой ЛГ относятся к категории самого высокого (IV степени) риска, которым беременность противопоказана [17].

Классификация степеней риска беременности и родов при сочетании беременности с пороками сердца была разработана Л.В. Ваниной. Под ее руководством в нашей стране впервые в 1980-х годах были опубликованы данные, касающиеся исходов беременности и родов у пациенток с ЛГ (А.Л. Бейлин, Н.А. Ольховская), и было осуществлено родоразрешение этих пациенток в условиях гипербарической оксигенации (А.Л. Бейлин, А.Г. Славин) [50]. Термин «риск беременности и родов» у больных пороками сердца имеет отношение только к сердечной патологии, и при III и IV степени риска беременность противопоказана. Эти пациентки нуждаются в надежной контрацепции, оптимальные методы которой для этой категории не определены [1, 36]. Однако, консультируя пациенток с ЛГ по вопросам планирования семьи и контрацепции, следует помнить, что эстроген-содержащие контрацептивы могут увеличивать риск тромбоэмболических осложнений, что при легочной гипертензии особенно опасно. Поэтому предпочтение рекомендуется отдавать альтернативным вариантам контрацепции — хирургической стерилизации или внутриматочной контрацепции [9]. Возможно обсуждение приема низкодозированных пероральных гормональных препаратов одновременно с постоянной антикоагулянтной терапией.

В случае наступления беременности всем женщинам, даже в хорошем клиническом состоянии, должно быть предложено ее прерывание, которое может быть выполнено в центре, имеющем соответствующий опыт, так как это вмешательство связано с высоким риском [18, 36]. У женщин, настаивающих на продолжении беременности, ее ведение должно осуществляться в специализированном центре, имеющем в своем штате специалиста по лечению ЛГ, кардиолога, акушера, анестезиолога и неонатолога [20]. Риски, связанные с беременностью, у каждой пациентки необходимо оценивать на всем ее протяжении [33, 36].

Уже в конце II триместра должен быть разработан план родов, включающий срок и способ родоразрешения: через естественные родовые пути (спонтанные или индуцированные) или кесарево сечение, — метод анестезиологического пособия и рекомендации

по применению лекарственных препаратов во время родов и грудного вскармливания, а также план наблюдения в послеродовом периоде [32, 33].

В период беременности женщина должна посещать врачей с периодичностью 1 раз в 3–4 недели. С целью снижения нагрузки на сердце рекомендуется длительный постельный режим и диета с низким содержанием соли, а с целью профилактики компрессии полых вен — сон в положении на боку. Благоприятные исходы описаны у женщин, находившихся на протяжении всей беременности под тщательным врачебным наблюдением [20, 27, 28, 36, 43].

Лучший способ родоразрешения для женщин с ЛГ продолжает оставаться предметом дискуссий [8]. Родоразрешение через естественные родовые пути связано с активным изменением гемодинамики в период схваток и потуг, что нежелательно при ЛГ вследствие ограниченных возможностей повышения сердечного выброса. Для улучшения гемодинамики в перипартальном периоде иногда применяют аналоги простаглицлина, используя внутривенный или ингаляционный путь введения [36]. Часто невозможность родоразрешения через естественные родовые пути диктуется необходимостью досрочного проведения родов. Кесарево сечение позволяет избежать потужной период, когда наблюдаются острые изменения гемодинамики, а также рекомендуется в случаях выраженного дистресса у матери или плода [5]. Однако операция повышает риск инфекционных осложнений и кровопотери [33]. Есть данные о том, что у больных синдромом Эйзенменгера операция кесарева сечения ассоциируется со значительно более высокой материнской смертностью, чем роды через естественные родовые пути (75 против 34%) [19], но на практике у женщин со всеми формами ЛГ наиболее часто проводят плановое кесарево сечение. В любом случае плановое кесарево сечение и родоразрешение через естественные родовые пути имеют существенные преимущества перед экстренным оперативным родоразрешением [36].

Относительно часто у женщин с ЛГ встречается *placenta accreta* (приращение плаценты). В тяжелых случаях единственным методом остановки кровотечения у них является гистерэктомия [22].

Общая анестезия при проведении кесарева сечения сопряжена с повышенным риском ряда осложнений: кардиодепрессией под влиянием ингаляционных анестетиков, повышением давления в легочных артериях во время интубации, развитием сердечной недостаточности при применении вентиляции с положительным давлением, отрицательно влияющей

на венозный возврат крови к сердцу [6, 44]. В ряде исследований она ассоциировалась с более высокой частотой летальных исходов у матери [5]. Возможно, лучшим методом анестезиологического пособия для женщин с ЛГ является сочетание эпидуральной и низкодозовой спинальной анестезии, что позволяет избежать вазодилатации [32]. Во время родов рекомендуется мониторинг артериального и центрального венозного давления. Мониторинг давления в легочных артериях сопряжен с более высоким риском, чем преимуществами [27, 28, 36]. После отделения плаценты окситоцин следует вводить в виде медленной инфузии, поскольку болюсное введение его высоких доз пациенткам с нестабильной гемодинамикой может привести к летальному исходу [34].

Возвращение к гемодинамическим показателям, предшествующим беременности, в целом занимает около 6 мес., однако наиболее значимые изменения происходят в первые 2 недели после родов, в связи с чем в это время больные, особенно с тяжелой ЛГ, нуждаются в тщательном наблюдении и интенсивной терапии, а также в последующей реабилитации [11, 43].

Таким образом, несмотря на то что применение современных лекарственных средств, направленных на устранение патогенетических механизмов развития ЛГ, позволило значительно улучшить исходы беременности, материнская смертность у этих пациенток остается на высоком уровне. Поэтому очень важной задачей врачей, наблюдающих женщин репродуктивного возраста с ЛГ, является авторитетное доведение до их сознания сути проблемы и объяснение всех рисков, связанных с беременностью, и, как результат, ее предупреждение или прерывание. В случае отказа женщины от прерывания беременности она должна наблюдаться мультидисциплинарной командой врачей в специализированном центре.

## Литература

1. McLaughlin K.K., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — V. 53. — P. 1573–1619. — doi:10.1016/j.jacc.2009.01.004.

2. Aggarwal N., Suri V, Kaur H. *et al.* Retrospective analysis of outcome of pregnancy in women with congenital heart disease, singlecentre experience from North India // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* — 2009. — V. 49 (4). — P. 376–381.
3. Appelbaum L., Yigla M., Bendayan D. *et al.* Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey // *Chest.* — 2001. — V. 119 (6). — P. 1801–1806.
4. Avila W., Grinberg M., Snitcowsy R. *et al.* Maternal and fetal outcome in pregnant women with Eisenmenger syndrome // *Eur. Heart J.* — 1995. — V. 16. — P. 460–464.
5. Bedard E., Dimopoulos K., Gatzoulis M.A. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? // *Eur. Heart J.* — 2009. — V. 30 (3). — P. 256–265.
6. Blaise G., Langleben D.T., Hubert B. Pulmonary arterial hypertension: Pathophysiology and anesthetic approach // *Anesthesiology.* — 2003. — V. 99. — P. 1415–1432.
7. Bonnin M., Mercier F.J., Sitbon O. *et al.* Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases // *Anesthesiology.* — 2005. — V. 102 (6). — P. 1133–1137.
8. Borges V.T., Magalhães C.G., Martins A.M., Matsubara B.B. Eisenmenger syndrome in pregnancy // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2008. — V. 90 (5). — P. 39–40.
9. Boutet K., Montani D., Jais X. *et al.* Therapeutic advances in pulmonary arterial hypertension // *Ther. Adv. Respir. Dis.* — 2008. — V. 2 (4). — P. 249–265.
10. Carvalho J. Cardiovascular disease in the pregnant patient // In: *Textbook of obstetric anesthesia* / Eds. D.J. Bimbach, S.P. Gatt, S. Datta. — Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. — P. 553–564.
11. Cheek T.G., Gutsche B.B. Maternal physiologic alteration during pregnancy // In: *Shnider and Levinson's anesthesia for obstetrics* / Eds. S.C. Hugues, G. Levinson, M.A. Rosen. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — P. 3–18.
12. Chun K.J., Kim S.H., An B.J. *et al.* Survival and prognostic factors in patients with primary pulmonary hypertension // *Korean J. Intern. Med.* — 2001. — V. 16 (2). — P. 75–79.
13. Daliento L., Somerville J., Presbitero P. *et al.* Eisenmenger syndrome. Factors of deterioration and death // *Eur. Heart J.* — 1998. — V. 19. — P. 1845–1855.
14. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. *et al.* Survival in patient primary pulmonary hypertension // *Ann. Intern.* — 1991. — V. 115 (5). — P. 343–349.
15. Drenthen W., Pieper P.G., Roos-Hesselink *et al.* Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease literature review // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — V. 49 (24). — P. 2303.
16. Chakravarty E.F., Khanna D., Chung L. Pregnancy outcome in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease // *Obstet. Gynecol.* — 2008. — V. 111 (4). — P. 927–934.
17. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi R. *et al.* European Society of Gynecology; Association for European Paediatric Cardiology; German Society for Gender Medicine. ESC Guidelines of the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2011. — V. 32 (24). — P. 3147–3197. — doi:10.1093/eurhearti/her218.
18. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. *et al.* ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart J.* — 2009. — V. 30 (20). — P. 2493–2537.
19. Gleicher N., Midwall J., Hochberger D., Jaffin H. Eisenmenger's syndrome and pregnancy // *Obstet. Gynecol. Surg.* — 1979. — V. 34. — P. 721–741.
20. Hsu C.-H., Gomberg-Maitland M., Glassner C., Chen J. H. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients // *Int. J. Clin. Pract.* — 2011. — V. 65 (Suppl.): s172. — P. 6–14. — doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02711.x.
21. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — V. 173 (9). — P. 1023–1030.
22. Hung J.H. Pregnancy complicated with maternal pulmonary hypertension and placenta accrete // *J. Chin. Med. Assoc.* — 2007. — V. 70 (6). — P. 257–259.
23. Hyduk A., Croft J.B., Ayala C. *et al.* Pulmonary hypertension surveillance United States, 1980–2002 // *MMWR Surveill. Summ.* — 2005. — V. 54 (5). — P. 1–28.
24. Jais X., Olsson K.M., Barbera J.A. *et al.* Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era // *Eur. Respir. J.* — 2012. — V. 40 (4). — P. 881–885.
25. Jing Z.C., Xu X.Q., Han Z.Y. *et al.* Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension // *Chest.* — 2007. — V. 132 (2). — P. 373–379.
26. Kansaria J.J., Salvi V.S. Eisenmenger syndrome in pregnancy // *J. Postgrad. Med.* — 2000. — V. 46 (2). — P. 101–103.

27. *Kiely D.G., Condliffe R., Webster V.* Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using amultiprofessional approach // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 2010. — V. 117. — P. 565–574.
28. *Madden B.P.* Pulmonary hypertension and pregnancy // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2009. — V.18. — P. 156–164.
29. *Manes A., Palazzini M., Dardi P. et al.* Female gender and pulmonary arterial hypertension: a complex relationship // *G. Ital. Cardiol. (Rome).* — 2012. — V. 13 (6). — P. 448–460.
30. *McLaughlin V.V.* Classification and epidemiology of pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — V. 43 (Suppl. 12). — S. 5–12.
31. *Monnery L., Nanson J., Charlton G.* Primary pulmonary hypertension in pregnancy: A role for novel vasodilators // *Br. J. Anaesth.* — 2001. — V. 87. — P. 295–298.
32. *Pieper P.G., Hoendermis E.S.* Pregnancy in women with pulmonary hypertension // *Neth. Heart J.* — 2011. — V. 19 (12). — P. 504–508.
33. *Pieper P.G.* The pregnant woman with heart disease: management of pregnancy and delivery // *Neth. Heart J.* — 2012. — V. 20 (1). — P. 33–37.
34. *Pinder A.J., Dresner M., Calow C. et al.* Haemodynamic changes caused by oxytocin during caesarean section under spinal anaesthesia // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2002. — V. 11. — P. 156–159.
35. *Presbitero P., Somerville J., Stone S. et al.* Pregnancy in cyanotic heart disease: outcome of mother and fetus // *Circulation.* — 1994. — V. 89. — P. 2673–2676.
36. *Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C. et al.* European Society of Gynecology; Association for European Paediatric Cardiology; German Society for Gender Medicine. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2011. — V. 32 (24). — P. 3147–3197.
37. *Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. et al.* Primary pulmonary hypertension. A national prospective study // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — V. 107 (2). — P. 216–223.
38. *Sandoval J., Bauerle O., Palomar A. et al.* Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation // *Circulation.* — 1994. — V. 89 (4). — P. 1733–1744.
39. *Shapiro S., Traiger G.L., Turner M.R. et al.* Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management // *Chest.* — 2012. — V. 141 (2). — P. 363–373.
40. *Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — V. 54 (Suppl. 1). — S. 43–54.
41. *Smedstad K.G., Cramb R., Morison D.H.* Pulmonary hypertension and pregnancy: A series of eight cases // *Can. J. Anaesth.* — 1994. — V. 41. — P. 502–512.
42. *Thenappan T., Shah S.J., Rich S., Gomberg-Maitland M.* A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006 // *Eur. Respir. J.* — 2007. — V. 30 (6). — P. 1103–1110.
43. *Wames C.A.* Pregnancy and pulmonary hypertension // *Int. J. Cardiol.* — 2004. — V. 97. — P. 11–13.
44. *Weeks S.K., Smith J.B.* Obstetric anaesthesia in patients with primary pulmonary hypertension // *Can. J. Anaesth.* — 1991. — V. 38. — P. 814–816.
45. *Weiss B.M., Zemp I., Seifert B., Hess O.M.* Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996 // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — V. 31. — P. 1650–1657.
46. *Yentis S.M., Steer P.J., Plaat F.* Eisenmenger's syndrome in pregnancy: Maternal and fetal mortality in the 1990s // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — V. 105. — P. 921–922.
47. *Weiss B.M., Zemp L., Seifert B., Hess O.M.* Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: A systematic overview from 1978 through 1996 // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — V. 31 (7). — P. 1650–1657.
48. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Национальные рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — № 6 (Приложение 2).
49. *Беленков Ю.Н., Чазова И.Е.* Первичная легочная гипертензия. — М.: Нолидж-Б, 1999. — 141 с.
50. Беременность и сердечно-сосудистая патология: Сборник научных трудов / Под редакцией проф. Л.В. Ваниной. — М., 1988.

Перипартальная кардиомиопатия — патология, которая всегда была сложна в понимании ее происхождения, механизмов развития и диагностики из-за незначительной заболеваемости. Материнская смертность доходит до 50% (25–50%), основные осложнения — тромбоэмболизм и сердечная недостаточность.

**Перипартальная кардиомиопатия — заболевание неизвестной этиологии с высоким риском смерти для беременной женщины и плода.**

Взаимосвязь беременности и сердечной недостаточности признавалась еще в XVIII в., однако впервые заболевание миокарда у беременных, сопровождающееся сердечной недостаточностью, было описано Ritchie в Глазго в 1849 г., позже Virchow в 1870 г., затем Hull и В.А. Gouley в 1937 г. [1, 48]. В 1971 г. группа под руководством J.G. Demakis из Иллинойского университета (Чикаго, США) представила клиническую характеристику естественного течения заболевания мышцы сердца, ассоциированного с беременностью, у 27 женщин, у которых наблюдали кардиомегалию, симптомы сердечной недостаточности, изменения на ЭКГ, и назвала его перипартальной кардиомиопатией (от лат. *peri* — около, вокруг; *partus* — роды).

С 1995 г. термин «кардиомиопатия» используется для всех случаев поражения миокарда, ассоциированных с нарушением его функции (согласно рекомендации ВОЗ и Международной ассоциации кардиологов).

По классификации J. Goodwin различают три группы кардиомиопатий: *дилатационная*, *гипертрофическая* и *рестриктивная*.

*Дилатационная* кардиомиопатия характеризуется значительной дилатацией камер сердца, систолодиастолической дисфункцией миокарда и отсутствием выраженной гипертрофии сердечной мышцы. Гемодинамика при дилатационной кардиомиопатии страдает вследствие нарушения систолической функции (снижения фракции выброса левого желудочка).

*Гипертрофическая* кардиомиопатия отличается значительной, чаще асимметричной, гипертрофией миокарда левого и/или правого желудочка, отчетливым преобладанием диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и отсутствием дилатации полостей сердца. Гемодинамика при гипертрофической кардиомиопатии страдает преимущественно ввиду резкого снижения ударного объема, как вследствие падения диастолического наполнения, так и вследствие обструкции тракта оттока (при довольно высокой фракции выброса).

*Рестриктивная* кардиомиопатия характеризуется нарушением диастолического расслабления (и, как следствие — наполнения) левого и/или правого желудочка, уменьшением их объема, а также нормальной или почти нормальной систолической функцией. Гемодинамика при рестриктивной кардиомиопатии страдает исключительно ввиду резкого снижения диастолического наполнения левого желудочка и, как следствие, сердечного выброса (при нормальной фракции выброса).

Также поражения миокарда могут быть первичными и вторичными. *Первичные* ассоциированы с нарушением функции сердца, и причина их возникно-

вения не обусловлена заболеваниями коронарных артерий, клапанного аппарата, перикарда, системной и легочной гипертензии и воспалительного поражения сердечной мышцы. *Вторичные поражения миокарда* имеют известную этиологию, и поэтому их обозначают как «специфические поражения миокарда».

К **диагностическим критериям** вида кардиомиопатии относятся:

- ◆ **дилатационная кардиомиопатия** — наличие дилатации и снижения систолической сократительной функции левого или обоих желудочков, симптомов застойной сердечной недостаточности в отсутствие данных о специфической причине, вызывавшей эти изменения (алкоголь, инфаркт миокарда, порок сердца, миокардит и др.);
- ◆ **неклассифицируемая кардиомиопатия** отличается от дилатационной тем, что размеры желудочков сердца нормальные или незначительно расширены; при этом выявляются снижение систолической сократительной функции сердца, симптомы застойной сердечной недостаточности и отсутствие данных о специфической причине;
- ◆ **гипертрофическая кардиомиопатия** — наличие выраженной гипертрофии миокарда в отсутствие специфической причины, вызывающей эти изменения (артериальная гипертензия, порок сердца и др.).

С точки зрения патофизиологии выделяют *обструктивную* и *необструктивную* формы гипертрофической кардиомиопатии.

**Первичная рестриктивная кардиомиопатия** характеризуется выраженной ригидностью желудочка(-ов), в результате нарушается диастолическая функция, при отсутствии других инфильтративных заболеваний миокарда, вызывающих рестриктивные изменения (табл. 34.1).

**Аритмогенная правожелудочковая дисплазия.** Диагноз ставится при наличии дилатации и снижения систолической сократительной функции правого желудочка (редко — обоих желудочков) и желудочковых тахикардий, исходящих из правого желудочка.

**Перипаретальная кардиомиопатия** — идиопатическое заболевание миокарда, манифестируемое сердечной недостаточностью, которое развивается вследствие систолической дисфункции левого желудочка. Возникает в конце беременности или в течение нескольких месяцев после родов. Дилатация левого желудочка не обязательна, однако фракция изгнания, как правило, менее 45%.

Установлены определенные *факторы, способствующие развитию перипаретальной кардиомиопатии.* К ним относятся следующие.

1. **Общие факторы сердечно-сосудистого риска:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, алиментарная недостаточность, употребление наркотиков.

Таблица 34.1

Заболевания сердца, вызывающие рестриктивные изменения  
(по J. Wynne, E. Braunwald, 2005)

Заболевания сердца	Изменения в результате заболевания
<b>Миокардиальные</b>	
<i>Неинфильтративные</i>	Идиопатическая кардиомиопатия Семейная кардиомиопатия Гипертрофическая кардиомиопатия Склеродермия <i>Pseudoxanthoma elasticum</i> Диабетическая кардиопатия
<i>Инфильтративные</i>	Амилоидоз, саркоидоз, болезни Гоше и Гурлер, жировая инфильтрация
<i>Болезни накопления</i>	Гемохроматоз, болезнь Фабри, гликогеновые болезни
<b>Эндомиокардиальные</b>	Эндомиокардиальный фиброз Гинерезинофильный синдром Карциноидная болезнь сердца Метастазы опухолей Лучевое поражение Антрациклиновое поражение Фиброз эндокарда, вызванный лекарственными средствами (серотонин, метисергид, эрготамин, ртуть и др.)



2. *Возраст*: перипартальная кардиомиопатия может развиваться у женщин любого возраста, однако наиболее высокую заболеваемость наблюдают у беременных старше 30 лет [24, 47, 79].
3. *Факторы, связанные с беременностью*:
  - паритет — многорожавших относят к группе риска по перипартальной кардиомиопатии [32];
  - многоплодная беременность [29, 41];
  - гестационная артериальная гипертензия, частота которой у пациенток с перипартальной кардиомиопатией составляет 8–43% [14, 24];
  - преэклампсия, которую диагностируют у 22% у больных с перипартальной кардиомиопатией [63];
  - использование медикаментозных средств для токолиза и для стимуляции родовой деятельности. Примерно 19% беременных, впоследствии заболевших перипартальной кардиомиопатией, получали такую терапию [61, 47].
4. *Этническое представительство*: по данным L.M. Mielniczuk и соавт. (2006), перипартальной кардиомиопатией в 2 раза чаще страдают женщины негроидной расы в сравнении с представительницами европеоидной расы.
5. *Генетическая предрасположенность*: о возможности генетической предрасположенности к перипартальной кардиомиопатии свидетельствуют семейные случаи заболевания перипартальной кардиомиопатией у жительниц Гаити [40]. Хотя и нет достоверных данных о роли системы гистосовместимости (система HLA) в развитии перипартальной кардиомиопатии, немногочисленные работы показывают наличие у больных с этим заболеванием антигенов гистосовместимости, ассоциированных с идиопатической кардиомиопатией [72, 99].

**Этиология** перипартальной кардиомиопатии до конца не выяснена [19]. Потенциальными этиологическими факторами могут быть инфекция, аутоиммунные заболевания, патологическая реакция на гемодинамические изменения при беременности [78].

Патогенетически повреждение кардиомиоцитов при перипартальной кардиомиопатии может развиваться вследствие вирусной инфекции, генетических нарушений и токсемии с участием аутоиммунных механизмов [81, 102].

В формировании патологического иммунного ответа принимает участие и *феномен химеризма* — проникновение клеток плода через плацентарный барьер в организм матери (фетальный микрохимеризм) [75].

Прогрессированию дисфункции миокарда способствует явление *апоптоза* (запрограммированная смерть клетки) [74]. Ключевое значение в развитии апоптоза имеет система Fas-рецептор (APO-1/CD95)-Fas-лиганд (FasL — ligand for Fas) [6]. В плазме крови больных с перипартальной кардиомиопатией выявили повышенные уровни Fas/APO-1 [92], С-реактивного белка [39] и фактора некроза опухолей альфа (TNF-α) [93], которые коррелировали с более выраженной дилатацией левого желудочка, конечно-диастолическим и конечно-систолическим размерами левого желудочка и снижением фракции выброса [94].

Изменения гемодинамики при беременности в первую очередь связаны с увеличенным объемом крови (преднагрузкой), приводящей к нарастанию сердечного выброса и транзиторной гипертрофии левого желудочка. Увеличение сердечного выброса обычно достигает своего максимума на 20-й неделе беременности, а во II–III триместре беременности наблюдают преходящее снижение параметров систолической функции левого желудочка с постепенным их возвращением к исходным в ранний послеродовой период [44]. Механизмы регуляции ремоделирования сердца при беременности изучены не до конца. В качестве важного фактора, определяющего развитие дисфункции сердца при беременности, рассматривают нарушение регуляции *митогенактивированной протеинкиназой/mitogen-activated protein kinases* (MAPKs) [46].

Рассматривается роль в патогенезе перипартальной кардиомиопатии *пролактина* [52, 107], *релаксина* [18], *иммунных комплексов* [29], *сердечной NO-синтазы* [96], *незрелых дендритных клеток* [27], *сердечного дистрофина* [105], *толл-подобных рецепторов* (от англ. *toll-like receptors*) [101], *дефицита селена*, повышающего чувствительность миокарда к повреждающим воздействиям [58], и *активации оксидантного стресса* [57].

**Клинические проявления перипартальной кардиомиопатии** обусловлены развитием систолической дисфункции левого желудочка [68] и сходны с таковыми при идиопатической дилатационной кардиомиопатии [95].

Такие симптомы, как одышка, головокружение, отеки нижних конечностей, могут наблюдаться и при нормально протекающей беременности [81]. Одышку при беременности связывают с гипервентиляцией,

вызванной прогестероном, а также давлением увеличивающейся в размерах матки на диафрагму [90]. Периферические отеки имеют примерно две трети здоровых беременных [15]. Однако при внезапном появлении отеков и других симптомов сердечной недостаточности необходимо исключить перипартальную кардиомиопатию [11].

Клинические проявления перипартальной кардиомиопатии, кроме симптомов застойной сердечной недостаточности, могут включать нарушения ритма сердца [22] и тромбоэмболические осложнения [79]. Повышенный риск их возникновения может сохраняться до 6 нед. после родов [62]. Описаны также случаи бессимптомного течения этого заболевания [33].

*Диагноз* перипартальной кардиомиопатии является диагнозом исключения [84].

*Критерии перипартальной кардиомиопатии* [47, 51, 68, 81, 95]:

- ♦ развитие сердечной недостаточности у беременных в течение последнего месяца беременности или 5 мес. после родов;
- ♦ отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе до последнего месяца беременности;
- ♦ отсутствие другой причины для развития сердечной недостаточности;
- ♦ эхокардиографические признаки систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка менее 45%).

При перипартальной кардиомиопатии отмечают повышение уровня тропонина Т в сыворотке крови [54]. На ЭКГ выявляют синусовую тахикардию, неспецифические изменения реполяризации, нарушение ритма сердца и проводимости. При ЭхоКГ определяют дилатацию полостей сердца, снижение сократительной способности миокарда левого желудочка и фракции выброса, а несколько реже — относительную недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов и наличие жидкости в перикарде [62].

Магнитно-резонансное исследование с гадолинием может быть полезным для оценки сократимости миокарда и выяснения причины его повреждения (вследствие миокардита или развития ишемии) [60], однако остается невыясненным вопрос о безопасности применения гадолиния при беременности [84].

*Тромбоэмболизм* — столь частое осложнение, что это дает право считать его неотъемлемой частью патогенеза перипартальной кардиомиопатии. Часто манифестацией синдрома перипартальной кардиомиопатии выступают именно тромбоэмболии (ТЭЛА или церебральные тромбозы), которые встречаются в 25%

случаев и служат причиной смерти пациенток [79]. Во время беременности риск тромбоэмболических осложнений возрастает не только из-за высокой концентрации V, VII, VIII, X факторов свертывания крови и фибриногена [62], но и может быть связан с дилатацией полостей сердца, систолической дисфункцией и наличием фибрилляции предсердий [76, 89].

К другим осложнениям перипартальной кардиомиопатии относятся:

*Нарушения ритма* — в целом общее осложнение кардиомиопатий. Встречаются в 63% случаев перипартальной кардиомиопатии. Представлены преимущественно желудочковой экстрасистолией (43%) и трепетанием предсердий (20%) [28, 47, 56, 94].

*Бронхопневмония и пилонефрит* могут стать смертельными осложнениями у пациенток с прогрессирующей сердечной недостаточностью.

*Лечение* перипартальной кардиомиопатии симптоматическое и включает лечение застойной сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений, нарушений ритма сердца и проводимости и базируется, как и лечение идиопатической дилатационной кардиомиопатии, на рекомендациях Европейского общества кардиологов (2008) в отношении диагностики и лечения острой и хронической сердечной недостаточности [28].

Пациенты с перипартальной кардиомиопатией и низкой фракцией выброса левого желудочка (ниже 35%) имеют высокий риск развития тромбоэмболических осложнений и при развитии последних должны получать антикоагулянтную терапию. Во время беременности можно применять нефракционированный или низкомолекулярный гепарин [7].

Варфарин не рекомендован для лечения беременных, так как он оказывает тератогенное действие, вызывая назальную гипоплазию и хондродисплазию, атрофию зрительного нерва, катаракту с полной или частичной слепотой, задержку умственного и физического развития, микроцефалию при применении в I триместре беременности [81], способствует развитию спонтанных мозговых кровотечений у плода при использовании во II и III триместрах беременности [16, 73]. Согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца по лечению больных с пороками клапанов сердца, варфарин является «сравнительно безопасным» в течение II и III триместров беременности, но должен быть отменен (с переходом на гепарин) за несколько недель до родов [7].

Имеются данные об эффективности применения при перипартальной кардиомиопатии левосименда-

на [5]. Антиаритмическую терапию проводят согласно соответствующим протоколам [81]. Однако при назначении медикаментозной терапии всегда необходимо учитывать влияние препаратов на плод и их выведение с грудным молоком [81, 84].

У пациенток с тяжелой формой сердечной недостаточности, резистентной к медикаментозной терапии, необходимо рассматривать возможность трансплантации сердца, что позволит улучшить прогноз и качество жизни [84].

Перспективным в терапии больных с перипартальной кардиомиопатией может быть применение внутривенного иммуноглобулина, назначение которого способствует повышению фракции выброса левого желудочка [9, 67], а также приводит к значительному снижению уровней цитокинов и уменьшению выраженности оксидантного стресса [57].

В настоящее время оценивается эффективность и безопасность при лечении больных с перипартальной кардиомиопатией статинов [64], моноклональных антител [106], бета-интерферона [59], иммуноадсорбции [30], терапевтического афереза [8] и кардиомиопластики [65].

**Прогноз** при перипартальной кардиомиопатии более благоприятный, чем при идиопатической дилатационной [95]. Пятилетняя выживаемость больных перипартальной кардиомиопатией составляет 94% [31]. Прогностическое значение у женщин с перипартальной кардиомиопатией имеют размеры камер сердца и величина фракции выброса левого желудочка [2, 14, 23, 24]. В ретроспективном исследовании J.B. Чара и соавт. (2005) показали, что снижение в дебюте заболевания фракции выброса левого желудочка на 20% и более, а также увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка до 6 см и более повышало риск развития стойкой дисфункции левого желудочка в 3 раза.

К предикторам неполного восстановления функционального состояния сердца у больных с перипартальной кардиомиопатией относят наличие тромба в левом желудочке, конечно-диастолический размер левого желудочка более 5,6 см и принадлежность к негроидной расе [2]. Последующие беременности повышают риск рецидива перипартальной кардиомиопатии даже при полном восстановлении функционального состояния миокарда [25, 68, 81, 95].

Таким образом, перипартальная кардиомиопатия — это довольно редкое, но тяжелое заболевание, возникающее у ранее здоровых беременных в последний месяц беременности или на протяжении 5 мес.

после родов. Характеризуется развитием систолической дисфункции левого желудочка, тромбоэмболическими осложнениями, нарушениями ритма сердца и проводимости. Ранняя диагностика, своевременное и адекватное лечение застойной сердечной недостаточности, антикоагулянтная терапия и профилактика внезапной смерти улучшают прогноз при этом заболевании. Повторные беременности повышают риск рецидива перипартальной кардиомиопатии даже у женщин с восстановившимися параметрами систолической функции левого желудочка.

## Литература

1. *Virchow R.* Sitzung der Berliner Geburtshueflicher Gesellschaft, 1870.
2. *Amos A.M., Jaber W.A., Russell S.D.* Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary // *Amer. Heart. J.* — 2006. — V. 152. — P. 509–513.
3. *Andrade S.E., Raebel M.A., Brown J. et al.* Outpatient use of cardiovascular drugs during pregnancy // *Pharmacoevidemiol. Drug Saf.* — 2008. — V. 17. — P. 240–247.
4. *Ansari A.A., Fett J.D., Carraway R.E. et al.* Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2002. — V. 23. — P. 301–324.
5. *Benlolo S., Lefoll C., Katchatouryan V. et al.* Successful Use of Levosimendan in a Patient with Peripartum Cardiomyopathy // *Anesth. Analg.* — 2004. — V. 98. — P. 822–824.
6. *Boldrini L., Faviana P., Pistolesi F. et al.* Alterations of Fas (APO-1/CD 95) gene and its relationship with p53 in non small cell lung cancer // *Oncogene.* — 2001. — V. 20. — P. 6632–6637.
7. *Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al.* 2006 Writing Committee Members, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *Circulation.* — 2008. — V. 118. — P. 523–661.
8. *Bosch T.* Therapeutic apheresis-state of the art in the year // *Ther. Apher. Dial.* — 2005. — V. 9. — P. 459–468.

9. Bozkurt B., Villaneuva F.S., Holubkov R. et al. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1999. — V. 34. — P. 177–180.
10. Briggs G.G. Drug effects on the fetus and breast-fed infant // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 45. — P. 6–21.
11. Brown M.A., Mackenzie C., Dunsmuir W. et al. Can we predict recurrence of pre-eclampsia or gestational hypertension? // *B.J.O.G.* — 2007. — V. 114. — P. 984–993.
12. Bultmann B.D., Klingel K., Nabauer M. et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — V. 193. — P. 363–365.
13. Chapa J.B., Heiberger H.B., Weinert L. et al. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — V. 105. — P. 1303–1308.
14. Chari R.S., Frangieh A.Y., Sibai B.M. et al. Hypertension during pregnancy: diagnosis, pathophysiology and management // In: *Cardiac Problems in Pregnancy* / Eds. U. Elkayam, N. Gleicher. — 3<sup>rd</sup> ed. — New York: Wiley-Liss, 1998. — P. 257–273.
15. Cho S., Atwood J.E. Peripheral edema // *Amer. J. Med.* — 2002. — V. 113. — P. 580–586.
16. Clark N.P., Delate T., Witt D.M. et al. A descriptive evaluation of unfractionated heparin use during pregnancy // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2008. Epub March 8.
17. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G. et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors // *New Engl. J. Med.* — 2006. — V. 354. — P. 2443–2451.
18. Coulson C.C., Thorp J.M., Mayer D.C. et al. Central hemodynamic effects of recombinant human relaxin in the isolated, perfused rat heart model // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — V. 87. — P. 610–612.
19. De Jong, Rietveld K., van Lochem L.T. et al. Rapid left ventricular recovery after cabergoline treatment in a patient with peripartum cardiomyopathy // *Europ. J. Heart Fail.* — 2009. — V. 11. — P. 220–222.
20. Demakis J.G., Rahimtoola S.H., Sutton G.C. et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy // *Circulation.* — 1971. — V. 44. — P. 1053–1061.
21. Di Bella G., de Gregorio C., Minutoli F. et al. Early diagnosis of focal myocarditis by cardiac magnetic resonance // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — V. 117. — P. 280–281.
22. Diao M., Diop I.B., Kane A. et al. Electrocardiographic recording of long duration- (Holter) of 24 hours during idiopathic cardiomyopathy of the peripartum // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* — 2004. — V. 97. — P. 25–30.
23. Duran N., Gunes H., Duran I. et al. Predictors of prognosis in patients with peripartum cardiomyopathy // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2008. — V. 101. — P. 137–140.
24. Elkayam U., Akhter M.W., Singh H. et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation // *Circulation.* — 2005. — V. 111. — P. 2050–2055.
25. Elkayam U., Tummala P.P., Rao K. et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy // *New Engl. J. Med.* — 2001. — V. 344. — P. 1567–1571.
26. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // *Europ. Heart. J.* — 2008. — V. 29 (2). — P. 270–276.
27. Ellis J.E., Ansari A.A., Fett J.D. et al. Inhibition of progenitor dendritic cell maturation by plasma from patients with peripartum cardiomyopathy: role in pregnancy-associated heart disease // *Clin. Dev. Immunol.* — 2005. — V. 12. — P. 265–273.
28. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Europ. Heart. J.* — 2008. — V. 29. — P. 2388–2442.
29. Fairweather D., Frisancho-Kiss S., Njoku D.B. et al. Complement receptor 1 and 2 deficiency increases coxsackievirus B3-induced myocarditis, dilated cardiomyopathy, and heart failure by increasing macrophages, IL-1-beta, and immune complex deposition in the heart // *J. Immunol.* — 2006. — V. 176. — P. 3516–3524.
30. Felix S.B., Staudt A. Non-specific immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy: mechanisms and clinical effects // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — V. 112. — P. 30–33.
31. Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy // *New Engl. J. Med.* — 2000. — V. 342. — P. 1077–1084.
32. Fett J.D., Carraway R.D., Dowell D.L. et al. Peripartum cardiomyopathy in the Hospital Albert Schweitzer District of Haiti // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 186. — P. 1005–1010.

33. *Fett J.D., Christie L.G., Carraway R.D. et al.* Unrecognized peripartum cardiomyopathy in Haitian women // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2005. — V. 90. — P. 161–166.
34. *Fett J.D., Christie L.G., Carraway R.D. et al.* Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution // *Mayo Clin. Proc.* — 2005. — V. 80. — P. 1602–1606.
35. *Fett J.D., Dowell D.L., Carraway R.D. et al.* 100 cases of peripartum cardiomyopathy... and counting: what's going on? // *Int. J. Cardiol.* — 2004. — V. 97. — P. 571–573.
36. *Fett J.D.* Inflammation and virus in dilated cardiomyopathy as indicated by endomyocardial biopsy // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — V. 112. — P. 125–126.
37. *Fett J.D.* Peripartum cardiomyopathy (PPCM) in both surrogate and biological mother // *Hum. Reprod.* — 2005. — V. 20. — P. 2666–2668.
38. *Fett J.D., Sannon H., Thélisma E. et al.* Abstract 815: Recovery of Heart Function in Women with Severe Heart Failure from Peripartum Cardiomyopathy in Haiti // *Circulation.* — 2008. — V. 118. — P. 616.
39. *Fett J.D., Sundstrom J.B., Ansari A.A.* Abstract 1959: Evidence That Plasma C-Reactive Protein May Provide Diagnostic Help In Peripartum Cardiomyopathy // *Circulation.* — 2007. — V. 116. — P. 422.
40. *Fett J.D., Sundstrom J.B., King M.E. et al.* Mother — daughter peripartum cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* — 2002. — V. 86. — P. 331–332.
41. *Forster O., Hilfiker-Kleiner D., Ansari A.A. et al.* Reversal of IFN- $\gamma$ , oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy // *Europ. J. Heart Fail.* — 2008. — V. 10. — P. 861–868.
42. *Gelson E., Johnson M., Gatzoulis M. et al.* Cardiac disease in pregnancy. Part 2: acquired heart disease // *The Obstet. Gynaecol.* — 2007. — V. 9. — P. 83–87.
43. *George J., Adler A., Barshack I. et al.* Suppression of myosin-induced and adoptively transferred myocarditis by prior treatment with complete Freund's adjuvant // *Cardiovasc. Pathol.* — 2004. — V. 13. — P. 221–224.
44. *Geva T., Mauer M.B., Striker L. et al.* Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling // *Amer. Heart J.* — 1997. — V. 133. — P. 53–59.
45. *Gollapudi K., Forster O., Libhaber E. et al.* Abstract 5916: Delayed Mortality in Peripartum Cardiomyopathy Indicates Need for Long-Term Follow-Up // *Circulation.* — 2008. — V. 118. — P. 1029.
46. *Gonzalez A.M.D., Osorio J.C., Manlhiot C. et al.* Hypertrophy signaling during peripartum cardiac remodeling // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2007. — V. 293. — P. 3008–3013.
47. *Gore J.M.* Pregnancy-Associated Cardiomyopathy // *J. Watch Cardiol.* — 2005. — V. 617.
48. *Gouley B.A., McMillan T.M., Bellet S.* Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the peripartum // *Amer. J. Med. Sci.* — 1937. — V. 19. — P. 185–199.
49. *Habedank D., Kuhnle Y., Elgeti T. et al.* Recovery from peripartum cardiomyopathy after treatment with bromocriptine // *Europ. J. Heart. Fail.* — 2008. — V. 10 (11). — P. 1149–1151.
50. *Hayakawa Y., Chandra M., Miao W. et al.* Inhibition of cardiac myocyte apoptosis improves cardiac function and abolishes mortality in the peripartum cardiomyopathy of Galpha(q) transgenic mice // *Circulation.* — 2003. — V. 108. — P. 3036–3041.
51. *Hibbard J.U., Lindheimer M., Lang R.M.* A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography // *Obstet. Gynecol.* — 1999. — V. 94. — P. 311–316.
52. *Hilfiker-Kleiner D., Kaminski K., Podewski E. et al.* A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy // *Cell.* — 2007. — V. 128. — P. 589–600.
53. *Hilfiker-Kleiner D., Meyer G.P., Schieffer E. et al.* Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2007. — V. 50. — P. 2354–2355.
54. *Hu C.L., Li Y.B., Zou Y.G. et al.* Troponin T measurement can predict persistent left ventricular dysfunction in peripartum cardiomyopathy // *Heart.* — 2007. — V. 93. — P. 488–490.
55. *Jessup M., Brozena S.* Heart failure // *New Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348. — P. 2007–2018.
56. *Srinivas M., Baldisseri Marie R.* Peripartum cardiomyopathy // *Crit. Care Med.* — 2005. — V. 33. — P. 340–346.
57. *Kelly D., Hickey P.M., Davies J. et al.* Acute management of pregnancy associated cardiomyopathy with cardiac resynchronisation therapy // *Eur. J. Heart Fail.* — 2007. — V. 9 (5). — P. 542–544.
58. *Kishimoto C., Shioji K., Kinoshita M. et al.* Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress // *Int. J. Cardiol.* — 2003. — V. 91. — P. 173–178.
59. *Kothari S.S.* Aetiopathogenesis of peripartum cardiomyopathy: prolactin-selenium interaction? // *Int. J. Cardiol.* — 1977. — V. 60. — P. 111–114.

60. Kuhl U., Pauschinger M., Schwimmbeck P.L. et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction // *Circulation*. — 2003. — V. 107. — P. 2793–2798.
61. Laissy J.P., Hyafil F., Feldman L.J. et al. Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early- and delayed-perfusion cardiac MR imaging // *Radiology*. — 2005. — V. 237. — P. 75–82.
62. Lampert M.B., Hibbard J., Weinert L. et al. Peripartum heart failure associated with prolonged tocolytic therapy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — V. 168. — P. 493–495.
63. Lampert M.B., Lang R.M. Peripartum cardiomyopathy // *Amer. Heart J.* — 1995. — V. 130. — P. 860–870.
64. Lang R.M., Lampert M.B., Poppas A. et al. Peripartum cardiomyopathy // In: *Cardiac Problems in Pregnancy* / Eds. U. Elkayam, N. Gleicher. — 3<sup>rd</sup> ed. — New York: Wiley-Liss, 1998. — P. 87–100.
65. Li W.M., Liu W., Gao C. et al. Immunoregulatory effects of atorvastatin on experimental autoimmune myocarditis in Lewis rats // *Immunol. Cell. Biol.* — 2006. — V. 84. — P. 274–280.
66. Liu Z., Yuan J., Yanagawa B. et al. Coxsackievirus-induced myocarditis: new trends in treatment // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* — 2005. — V. 3. — P. 641–650.
67. Mason J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — V. 60. — P. 5–10.
68. McNamara D.M., Holubkov R., Starling R.C. et al. Controlled trial of intravenous immunoglobulin in recent-onset dilated cardiomyopathy // *Circulation*. — 2001. — V. 103. — P. 2254–2259.
69. Mehta N.J., Mehta R.N., Khan I.A. Peripartum Cardiomyopathy: Clinical and Therapeutic Aspects // *Angiology*. — 2001. — V. 52. — P. 759–762.
70. Mendelson M.A., Chandler J. Postpartum cardiomyopathy associated with maternal cocaine abuse // *Amer. J. Cardiol.* — 1992. — V. 70. — P. 1092–1094.
71. Midei M.G., DeMent S.H., Feldman A.M. et al. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy // *Circulation*. — 1990. — V. 81. — P. 922–928.
72. Mielniczuk L.M., Williams K., Davis D.R. et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiol.* — 2006. — V. 97. — P. 1765–1768.
73. Murphy J.G. Peripartum cardiomyopathy // In: *Myocarditis: from bench to bedside* / Ed. L.T. Cooper. — USA, Totowa, New Jersey: Humana Press, 2003. — V. 24. — P. 589–608.
74. Narin C., Reyhanoglu H., Tulek B. et al. Comparison of different dose regimens of enoxaparin in deep vein thrombosis therapy in pregnancy // *Adv. Ther.* — 2008. — V. 25. — P. 585–594.
75. Narula J., Haider N., Virmani R. et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure // *New Engl. J. Med.* — 1996. — V. 335. — P. 1182–1189.
76. Nelson J.L. Microchimerism: expanding new horizon in human health or incidental remnant of pregnancy? // *Lancet*. — 2001. — V. 358. — P. 2011–2012.
77. Nishi I., Ishimitsu T., Ishizu T. et al. Peripartum cardiomyopathy and biventricular thrombi // *Circ. J.* — 2002. — V. 66. — P. 863–865.
78. Page R.L. Treatment of arrhythmias during pregnancy // *Amer. Heart J.* — 1995. — V. 130. — P. 871–876.
79. Palmer D.G. Peripartum Cardiomyopathy // *The J. Perinatal. Neonatal. Nursing*. — 2006. — V. 20. — P. 324–332.
80. Pandit V., Shetty S., Kumar A. et al. Incidence and outcome of peripartum cardiomyopathy from a tertiary hospital in South India // *Trop. Doct.* — 2009. — V. 39. — P. 168–169.
81. Pauschinger M., Chandrasekharan K., Noutsias M. et al. Viral heart disease: molecular diagnosis, clinical prognosis, and treatment strategies // *Med. Microbiol. Immunol. (Berl.)*. — 2004. — V. 193. — P. 115–119.
82. Pearson G.D., Veille J.C., Rahimtoola S. et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review // *JAMA*. — 2000. — V. 283. — P. 1183–1188.
83. Pulerwitz T.C., Cappola T.P., Felker G.M. et al. Mortality in primary and secondary myocarditis // *Amer. Heart J.* — 2004. — V. 147. — P. 746–750.
84. Rahimtoola S.H., Tak T. The use of digitalis in heart failure // *Curr. Probl. Cardiol.* — 1996. — V. 21. — P. 781–853.
85. Ramaraj R., Sorrell V.L. Peripartum cardiomyopathy: Causes, diagnosis, and treatment // *Cleveland Clinic. J. Medicine*. — 2009. — V. 76 (5). — P. 289–296.
86. Ray J.G., Vermeulen M.J., Koren G. Taking ACE inhibitors during early pregnancy: is it safe? // *Can. Amer. Physician*. — 2007. — V. 53. — P. 1439–1440.
87. Rizeq M.N., Rickenbacher P.R., Fowler M.B. et al. Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiol.* — 1994. — V. 74. — P. 474–477.
88. Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J. et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular

- assistance for end-stage heart failure // *New Engl. J. Med.* — 2001. — V. 345. — P. 1435–1443.
89. Sanderson J.E., Olsen E.G., Gatei D. Peripartum heart disease: an endomyocardial biopsy study // *Brit. Heart J.* — 1986. — V. 56. — P. 285–291.
90. Shimamoto T., Marui A., Oda M. et al. A case of peripartum cardiomyopathy with recurrent left ventricular apical thrombus // *Circ. J.* — 2008. — V. 72. — P. 853–854.
91. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.W. et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath // *Amer. Rev. Respir. Dis.* — 1990. — V. 142. — P. 1009–1014.
92. Sliwa K., Fett J., Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy // *Lancet.* — 2006. — V. 368. — P. 687–693.
93. Sliwa K., Forster O., Libhaber E. et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients // *Europ. Heart J.* — 2006. — V. 27. — P. 441–446.
94. Sliwa K., Forster O., Zhanje F. et al. Outcome of subsequent pregnancy in patients with documented peripartum cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiol.* — 2004. — V. 93 (11). — P. 1441–1443.
95. Sliwa K., Skudicky D., Bergemann A. et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1 // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2000. — V. 35. — P. 701–705.
96. Srinivas M., Baldisseri M.R. Peripartum cardiomyopathy // *Crit. Care Med.* — 2005. — V. 33. — P. 340–346.
97. Szalay G., Sauter M., Hald J. et al. Sustained nitric oxide synthesis contributes to immunopathology in ongoing myocarditis attributable to interleukin-10 disorders // *Amer. J. Pathol.* — 2006. — V. 169. — P. 2085–2093.
98. Tabacova S., Little R., Tsong Y. et al. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril anti-hypertensive treatment // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* — 2003. — V. 12. — P. 633–646.
99. Takata S., Nakamura H., Umemoto S. et al. Identification of autoantibodies with the corresponding antigen for repetitive coxsackievirus infection-induced cardiomyopathy // *Circ. J.* — 2004. — V. 68. — P. 677–682.
100. Taylor J.A., Havari E., McInerney M.F. et al. A spontaneous model for autoimmune myocarditis using the human MHC molecule HLA-DQ8 // *J. Immunol.* — 2004. — V. 172. — P. 2651–2658.
101. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Europ. Heart J.* — 2003. — V. 24. — P. 761–781.
102. Thomas J.A., Haudek S.B., Koroglu T. et al. IRAK1 deletion disrupts cardiac Toll/IL-1 signaling and protects against contractile dysfunction // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2003. — V. 285. — P. 597–606.
103. Thorne S.A. Pregnancy in heart disease // *Heart.* — 2004. — V. 90. — P. 450–456.
104. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1996. — V. 27. — P. 1201–1206.
105. Witlin A.G., Mabie W.C., Sibai B.M. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — V. 176. — P. 182–188.
106. Xu H.F., Li Y.H., Chen Y. et al. The expression of dystrophin in human viral myocarditis and dilated cardiomyopathy // *Fa Yi Xue Za Zhi.* — 2006. — V. 22. — P. 12–14.
107. Yuan H.T., Liao Y.H., Wang Z. et al. Prevention of myosin-induced autoimmune myocarditis in mice by anti-L3T4 monoclonal antibody // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2003. — V. 81. — P. 84–88.
108. Zimmermann O., Kochs M., Zwaka T.P. et al. Myocardial biopsy based classification and treatment in patients with dilated cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* — 2005. — V. 104. — P. 92–100.