

С.И.Овчаренко, И.В.Литвинова, И.Н.Завражина, И.М.Королева, Е.В.Фоминых

Тромбоз легочных сосудов под маской пневмонии с плевральным выпотом. Трудности диагностики

ММА им. И.М.Сеченова; Кафедра факультетской терапии №1 и межклиническое отделение лучевой диагностики, Москва

S.I.Ovcharenko, I.V.Litvinova, I.N.Zavrazhina, I.M.Koroleva, E.V.Fominykh

Pulmonary vascular thrombosis masked by pneumonia with pleural effusion. Diagnostic problems

Данное клиническое наблюдение представляет трудности диагностики тромбоза легочных сосудов, проявляющегося пневмонией с плевральным выпотом.

Больной П. 31 года поступил в факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) ММА им. И.М.Сеченова 07.10.03 с жалобами на боли в правой половине грудной клетки, усиливающиеся на вдохе, сухой кашель, повышение температуры тела максимально до 38 °С, общую слабость. При изучении анамнеза выяснено, что пациент считал себя относительно здоровым до апреля 2003 г., когда появились сухой кашель, боли в правой половине грудной клетки, повышение температуры тела до 39–40 °С. Врачами была диагностирована правосторонняя пневмония, в связи с чем больной был госпитализирован в стационар по месту жительства. Проводилась антибактериальная терапия с положительным эффектом. В дальнейшем пациент чувствовал себя удовлетворительно до сентября 2003 г., когда вновь появился сухой кашель, боли в грудной клетке справа, субфебрильная температура. Состояние было расценено как правосторонняя пневмония. В амбулаторных условиях проводилась терапия антибиотиками (гентамицином), отхаркивающими (бромгексином) и жаропонижающими препаратами, однако на этом фоне сохранялись боли в грудной клетке, кашель. При повторном рентгенологическом исследовании выявлен выпот в плевральной полости справа до уровня 3-го ребра. Для дообследования и лечения пациент был госпитализирован в ФТК ММА.

При поступлении общее состояние — средней тяжести. Температура — 37,2 °С. Кожные покровы смуглые, умеренной влажности. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Суставы не изменены, с полным объемом движений. Перкуторно в легких: справа — притупление перкуторного звука до 3-го ребра, слева — ясный легочный звук. Аускультативная картина легких: слева — дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет; справа над областью притупления дыхательные шумы не выслушиваются. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 20–22 в мин. При аускультации сердца — тоны ясные, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 78 в мин. Уровень артериального давления — 110 / 70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка перкуторно не увеличены. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. В неврологическом статусе — без особенностей.

В анализах крови отмечались: ускорение СОЭ до 70 мм / ч, умеренно выраженный лейкоцитоз — $9,7 \times 10^9$ / л, эозинофилия — 9,63 %, лимфопения — 13,22 %, тромбоцитоз — $488,6 \times 10^9$ / л. Повышенный уровень α -глобулинов в сыворотке крови: α_1 — 9,3 %, α_2 — 15,5 %. Повышенный уровень γ -ГТ — 252 ед. / л (3–49)*.

В общем анализе мочи — следы белка, мочевого осадок не изменен.

На электрокардиограмме: синусовый ритм, нормальное положение электрической оси сердца, ЧСС — 72 в мин, признаков

гипертрофии миокарда, нарушения проводимости нет. При эхокардиографии: размеры камер сердца, толщина стенок — в пределах нормы, характер движения стенок не изменен, общая сократительная функция не нарушена, ФИ = 71 %. Клапаны, стенки аорты не изменены. Допплерокардиографическая картина без особенностей.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены значительное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) — до 54 % (3 350 мл), умеренно выраженная бронхиальная обструкция и вентиляционные нарушения рестриктивно-обструктивного типа (ОФВ₁ — 55 %, МОС₂₅ — 63 %, МОС₅₀ — 45 %, МОС₇₅ — 45 %, ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 78 %).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологических изменений не выявлено.

Принимая во внимание то, что пациент поступил в клинику с уже имеющимися данными рентгенологического исследования органов грудной клетки (выпот в плевральной полости справа до уровня 3-го ребра), с целью уточнения характера патологических изменений на следующий день после поступления была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: справа — неравномерное интенсивное уплотнение легочной ткани нижней и средней доли. Пневматизация и васкуляризация легочной ткани слева не изменены. Прослеживаются просветы бронхов до сегментарных разветвлений. Справа в плевральной полости — жидкость, затекающая в междолевую щель, толщина слоя жидкости — 31,5 мм. Структуры средостения и корней легких дифференцированы. Справа добавочная доля v. azygos.

Заключение: КТ-картина правосторонней плевропневмонии, осложненной экссудативным плевритом.

В этот же день с диагностической целью пациенту была проведена пункция правой плевральной полости. Эвакуировано 700 мл серозной жидкости. При исследовании плеврального выпота получены следующие данные: жидкость мутная, белок — 24,500 %, проба Ривальта положительная, рН = 8,0, глюкоза — 75 мг %, билирубин слабopоложителен. При микроскопии осадка: единичные лейкоциты в поле зрения, эритроциты — 10–20 в поле зрения, единичные клетки мезотелия, атипичные клетки не найдены. Микроскопия окрашенных препаратов: лимфоциты — 59, нейтрофилы — 41, ВК, флора не обнаружена. При посеве плевральной жидкости и крови роста микрофлоры не выявлено.

Исключался специфический характер воспалительного процесса в легких (туберкулез): методами ПЦР и ИФА были исследованы плевральная жидкость и кровь на ВК: результаты отрицательные. Больной проконсультирован фтизиатром, который рассматривал туберкулезную этиологию процесса в легких как маловероятную.

В клинике (в первые дни госпитализации) больной получал клафоран по 3 г / сут. внутримышечно. В связи с сохраняющейся лихорадкой позже проводилась терапия метронидазолом — 1 г / сут., и ципрофлоксацином — 1 г / сут. внутривенно капельно. На фоне данного лечения отмечена нормализация температуры тела, само-

* В скобках приводятся значения нормальных величин.

чувствие пациента улучшилось, тем не менее плевральный выпот сохранялся. Спустя неделю от начала госпитализации в ФТК для улучшения рассасывания экссудата к антибактериальной терапии были добавлены глюкокортикостероиды внутрь (метипред — 12 мг / сут.).

На контрольной компьютерной томограмме от 20.10.03: отмечается уменьшение количества жидкости в плевральной полости и уменьшение распространенности уплотнения легочной ткани, преимущественно в наддиафрагмальных отделах.

Учитывая незначительную положительную динамику, ципрофлоксацин заменен на парентеральное введение амоксициллина — 1,5 г / сут., и левофлоксацина (Таваник) — 1,5 г / сут. *per os*. Больной также получал фуросемид 40 мг / сут. *per os* в течение 10 дней, затем через день панангин, метипред 12 мг / сут. в течение 12 дней.

На фоне данной терапии наблюдалась значительная положительная динамика: пациента перестали беспокоить боли в грудной клетке, кашель, нормализовалась температура тела, при исследовании крови отмечались снижение уровня лейкоцитов (с 9,7 до 4,6 тыс.), снижение СОЭ (с 70 до 19 мм / ч), положительная рентгенологическая динамика (оставался небольшой осумкованный выпот в междолевой плевре). Планировалась выписка пациента из стационара на амбулаторное долечивание. Однако вечером 28.10.03 произошло внезапное острое ухудшение самочувствия пациента — появились боли в грудной клетке слева, чувство нехватки воздуха, выраженная общая слабость, подъем температуры тела до 37,2 °С. При осмотре: отмечались ограниченные экскурсии грудной клетки, больше слева; болезненность при пальпации по ходу 10-го межреберья и 11-го ребра слева, в связи с чем аускультация была затруднена. Усилилась одышка (ЧДД — 23–25 / мин). На ЭКГ — по сравнению с предыдущей электрокардиограммой — без отрицательной динамики. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки — картина двусторонней полисегментарной пневмонии. В общем анализе крови — лейкоцитоз $13,2 \times 10^9 / л$.

При КТ органов грудной клетки от 29.10.03 (рис. 1): отмечается отрицательная динамика: появление зоны неоднородного уплотнения легочной ткани в 8-м и 9-м сегментах и участка консолидации в язычковых сегментах левого легкого, а также появление жидкости в левой плевральной полости (толщина слоя — 15 мм). Увеличение площади инфильтрации в 9-м и 10-м сегментах справа. Толщина слоя жидкости в правой плевральной полости — 11 мм. Небольшое количество жидкости определяется также в междолевой щели.

Острое начало патологического процесса (резкое ухудшение самочувствия, выраженные боли в грудной клетке слева) на фоне

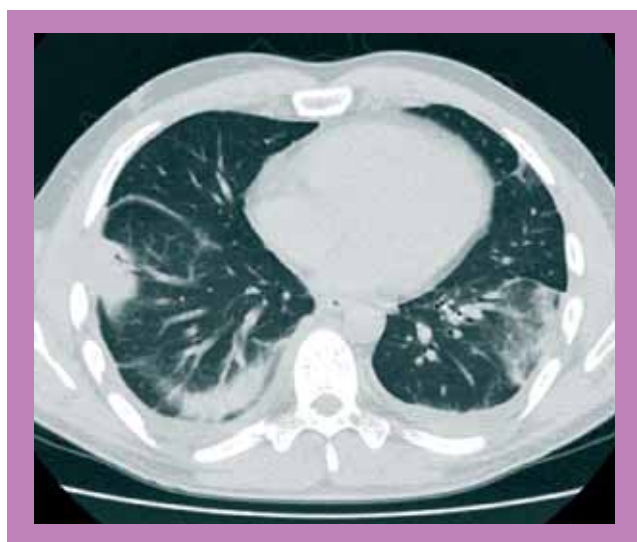


Рис. 1. Участки неоднородного уплотнения легочной ткани в субплевральных отделах 8–10-го сегментов правого легкого, 8-го и 9-го сегментов левого легкого. Жидкость в обеих плевральных полостях (29.10.03)

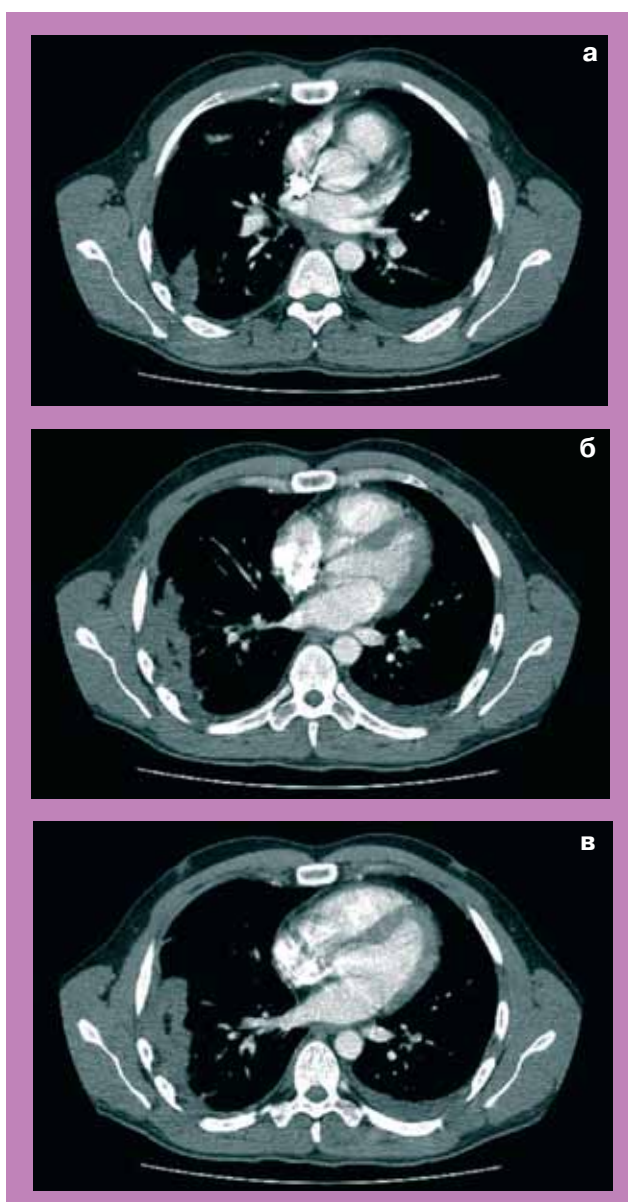


Рис. 2 а, б, в. Исследование с внутривенным контрастированием. Дефекты контрастирования в сегментарных и субсегментарных ветвях 8-го и 9-го сегментов левого легкого

массивной антибактериальной терапии, а также преимущественно субплевральная локализация изменений в легких, по данным КТ, не укладывались в картину "банальной" пневмонии, в связи с чем была выдвинута гипотеза о тромбоэмболическом характере имеющейся пневмонии. Данное предположение было подтверждено результатами мультиспиральной КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием (29.10.03) (рис. 2а–в): легочный ствол — 27 мм, ПЛА — 19 мм, ЛЛА — 21 мм. В сегментарных и субсегментарных ветвях 8-го, 9-го сегментов левого легкого определяются дефекты контрастирования. В нижней полой вене, венах таза дефекты контрастирования не выявлены.

Заключение: КТ-признаки тромбоэмболии сегментарных и субсегментарных ветвей левой легочной артерии.

Данные коагулограммы: выявлено умеренное снижение активности факторов протромбинового комплекса (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 39 с (27–49), протромбиновый индекс — 79 % (85–110), международное нормализованное отношение (МНО) — 1,30 (0,86–1,18), фибриноген — 3,7 г / л (1,8–4,0), фибринолиз — > 3 ч (норма), растворимые комплексы фибринмономеров (РКФМ) — 0,480 ед. (0,350–0,470)); снижение коллаген- (54 % — при норме 80–100 %) и ристомин-

индуцированной (75 % — при норме 80–100 %) агрегации тромбоцитов.

Пациенту был назначен фраксипарин 0,9 мл 2 раза в день на фоне продолжения антибактериальной терапии, к которой добавлен нетромицин в дозе 600 мг / сут.

Для выявления источника тромбоэмболии проводилось duplexное сканирование вен нижних конечностей: осмотрены нижняя полая, бедренные, подколенные, берцовые, большие и малые подкожные вены с обеих сторон. Патологических включений в просвете вен не выявлено. Вены гладкие, эластичные, легко сжимаются датчиком.

Основываясь на полученном заключении КТ (КТ-признаки тромбоэмболии сегментарных и субсегментарных ветвей левой легочной артерии) 30.10.03 пациент был переведен в сосудистое отделение ГKB № 1 в целях проведения детального ангиографического исследования для установления источника тромбоэмболии. При ангиопульмонографии диагноз тромбоэмболии сегментарных и субсегментарных ветвей легочной артерии слева подтвердился, однако источник тромбоэмболии выявлен не был. К проводимому лечению был добавлен гепарин — 37,5 тыс. ЕД / сут., тромбо-АСС — 0,1 г / сут. Для дальнейшего наблюдения и лечения 03.11.03 больной был возвращен в ФТК ММА им. И.М.Сеченова.

Так как источник тромбоэмболии выявлен не был, не исключалась возможность тромбоза легочной артерии. Выдвигалось предположение о дебюте системного заболевания, сопровождающегося васкулитом и тромбозом. Данная гипотеза основывалась на наличии высоких цифр СОЭ (70 мм / ч) в начале заболевания, положительного эффекта глюкокортикостероидной терапии (снижения СОЭ постепенно до 35–19–15 мм / ч). Однако отсутствие антинуклеарного и ревматоидного факторов, характерных клинических признаков, позволили исключить диагноз системного заболевания.

При контрольной КТ органов грудной клетки (05.11.03.) (рис. 3а, б): в динамике отмечается уменьшение площади инфильтрации в нижних отделах обоих легких, участок консолидации в языковых сегментах левого легкого не определяется. В то же время, определяется увеличение количества жидкости в левой плевральной полости (толщина слоя увеличилась с 15 мм до 28 мм). Толщина слоя жидкости в правой плевральной полости — 11 мм (без динамики).

Пациенту была продолжена антикоагулянтная терапия фраксипарином — 1,8 мл / сут., варфарином — 5–10 мг / сут., антиагрегантами (тромбо-АСС — 0,1 г / сут.), а также антибактериальное лечение (меропенем — 2,0 г / сут.). Обращало на себя внимание то, что при динамическом контроле коагулограммы на фоне адекватной антикоагулянтной терапии отмечалась некоторая резистентность к антикоагулянтам (показатель МНО не превышал 1,18–1,32).

В качестве возможных причин патологического тромбообразования рассматривались: паранеопластический процесс как фактор гиперкоагуляции и антифосфолипидный синдром. В рамках онкопоиска проводилась мультиспиральная КТ с внутривенным контрастированием сосудов брюшной полости. Помимо кисты левой почки, других патологических изменений не обнаружено. Для исключения антифосфолипидного синдрома проводились исследования на наличие волчаночного антикоагулянта (результат — отрицательный), антител к кардиолипину (его значение в пределах нормы (IgM — 0 (N < 26,0); IgG — 12,03 (≤ 23,0)).

Не обнаружив очевидной причины тромбоза легочных сосудов, была высказана мысль о возможной наследственной тромбофилии (антитромбин III, фактор Лейдена). В связи с этой гипотезой пациент был обследован в Гематологическом научном центре. В результате проведенного обследования были выявлены мутации в одном аллеле гена V фактора (гетерозиготное наследование, мутация Лейдена) и в одном аллеле гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) (гетерозиготное наследование), что подтвердило наличие наследственной тромбофилии у нашего пациента. Была начата терапия фолиевой кислотой — 5 таб. / сут., тромбо-АССом — 0,1 г / сут., витаминами: В₆ — 1,0 мг в/м, В₁₂ — 500 мг в/м. Так как прием антикоагулянтов при данной патологии не рекомендуется, терапия фраксипарином и варфарином была прекращена. На фоне проводимой терапии отмечалось удовлетворительное самочувствие пациента: боли в грудной клетке не

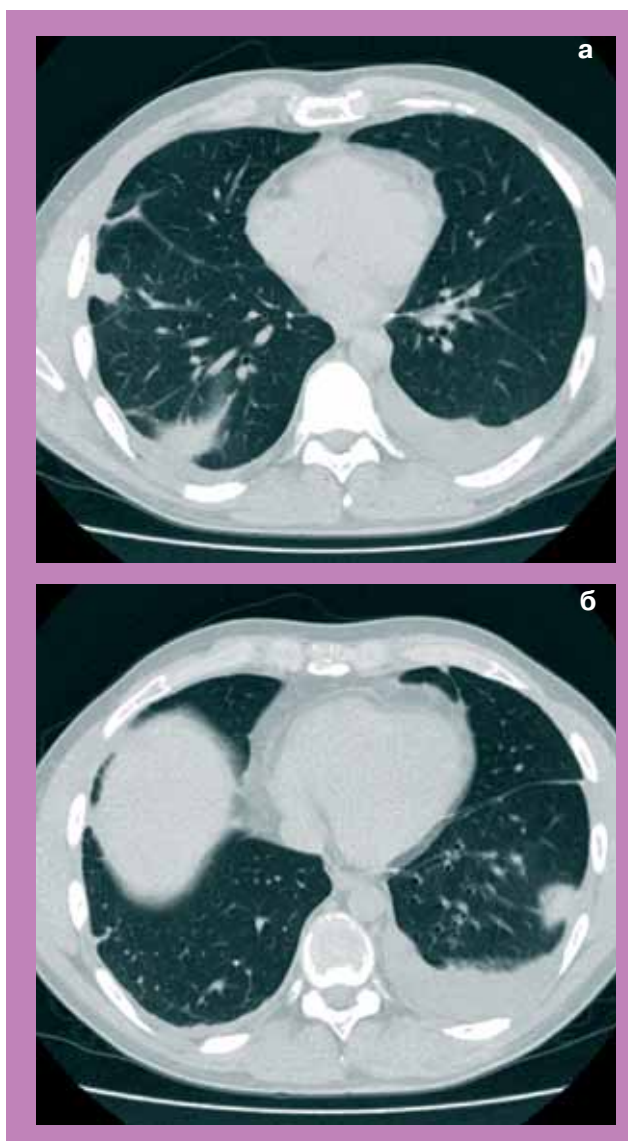


Рис. 3 а, б. Уменьшение размеров участков уплотнения легочной ткани в нижних долях обоих легких. Увеличение количества жидкости в плевральных полостях (05.11.03)

беспокоили, сохранялась нормальная температура тела, положительная динамика, по данным КТ органов грудной клетки (по сравнению с данными от 05.11.03, отмечается выраженная положительная динамика: уменьшение размеров участков консолидации в 6-м, 8-м сегментах правого и в 9-м сегменте левого легкого (инфильтративные изменения не определяются), значительное уменьшение количества жидкости в левой плевральной полости (максимальная толщина слоя — 7,5 мм), в правой плевральной полости жидкость не определяется).

Больной был выписан из клиники со следующим диагнозом: наследственная тромбофилия (мутации в гене фактора Лейдена, в гене метилентетрагидрофолатредуктазы) с развитием тромбов в сегментарных и субсегментарных ветвях левой легочной артерии от 29.10.03. Левосторонняя инфаркт-пневмония (8-й, 9-й, языковый сегменты), осложненная плевральным выпотом. Организующая правосторонняя плевропневмония. В качестве дальнейшего лечения был рекомендован прием фолиевой кислоты 4–5 таб. / сут. с постепенным снижением до поддерживающей дозы 1–2 таб. / сут., курсовой прием витаминов В₆ и В₁₂ в/м, затем прием поливитаминов с обязательным содержанием витаминов В₆ и В₁₂, прием тромбо-АССа 50 мг / сут. Рекомендовалось продолжение наблюдения в Гематологическом научном центре. Больной также продолжает наблюдаться в ФТК ММА им. И.М.Сеченова. Самочувствие больного хорошее, продолжает работать. При КТ

органов грудной клетки от 08.12.03. (рис. 4а, б) в 3–6, 9–м сегментах правого легкого, а также в язычковых сегментах левого легкого определяются участки фиброза. В 6-м и 8-м сегментах правого легкого, а также на границе 8-го и 9-го сегментов левого легкого субплеврально определяются участки консолидации неправильной формы с неровными контурами. КТ-картина соответствует постинфарктным изменениям легких.

В заключение приводим небольшую литературную справку.

Не существует единого общепризнанного определения термина "тромбофилия". В 1990 г. Британский комитет по гематологическим стандартам предложил считать тромбофилию "любым нарушением механизмов свертывания крови, которое предрасполагает к тромбозу".

Тромбофилии бывают врожденными, приобретенными и смешанными. На настоящее время описан ряд генетических состояний, повышающих риск венозного тромбоза и тромбоэмболии. К ним отно-

сятся мутации в генах естественных антикоагулянтов: антитромбина, протеина С и протеина S — а также факторов свертывания: фибриногена, протромбина и фактора V.

Устойчивость к активированному протеину С (APC-резистентность, APC-R) и лейденская мутация (мутация фактора V Leiden)

Под устойчивостью к активированному протеину С понимают сниженное влияние активированного протеина С, добавленного к образцу плазмы, на функционирование свертывающей системы [1].

APC-R и мутация фактора V *Leiden* в настоящее время считаются наиболее частой генетически обусловленной причиной тромбофилии. Впервые резистентность к активированному протеину С как причина наследственной тромбофилии была описана *B.Dahlback* (1995) в 3 разных семьях [2]. В условия APC-R добавление APC к плазме не вызывало ожидаемого удлинения времени свертывания. В первой семье с обнаруженной APC-R 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. В результате дальнейших наблюдений была выдвинута гипотеза, что дефект наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью.

B.Dahlback (1999) связал феномен APC-R с дефектом одного из кофакторов APC [3]. В процессе выявления этого кофактора были исключены такие возможные причины, как наличие аутоантител к протеину С, протеазного ингибитора протеина С быстрого действия, дефицит протеина S и мутация гена, кодирующего фактор VIII и фактор фон Виллебранда (vWF). Добавление нормальной плазмы к плазме пациентов с APC-R корректировало недостаточный антикоагулянтный ответ. *B.Dahlback* и *Hildebrand* обнаружили, что искомым кофактором APC, ответственным за феномен APC-R является фактор V [3]. Поскольку уровень фактора V у пациентов с APC-R был нормальным, была выдвинута гипотеза о специфическом дефекте антикоагулянтной функции фактора V.

R.M.Bertina (1997) провел серию экспериментов с целью идентификации дефекта, ответственного за APC-R [4]. Он обнаружил, что причинной специфического дефекта фактора V является дефект гена, кодирующего фактор V. Чуть ранее связь между внутригенным полиморфизмом гена, кодирующего фактор V, и APC-R была обнаружена *B.Zoller* и *B.Dahlback* (1994) [5].

R.M.Bertina (1997) [4], независимо от *B.Dahlback*, обнаружил дефект гена, кодирующего фактор V: была описана CGA-CAA точечная мутация — замена гуанина на аденин в позиции 1691 гена FV, замена аргинина на глутамин в позиции 506 фактора V. Ген FV находится в 1 хромосоме (1q21-25) в непосредственной близости от гена, кодирующего антитромбин. Обнаруженная точечная мутация была названа

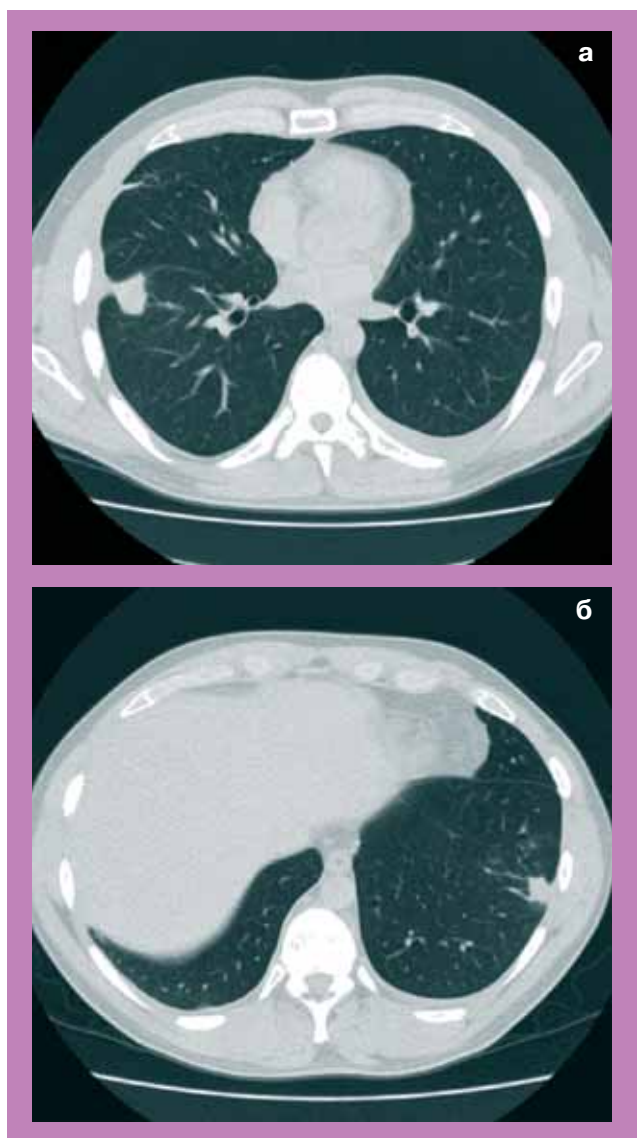


Рис. 4 а, б. Уплотнение участков консолидации легочной ткани в нижних долях обоих легких. Значительное уменьшение количества жидкости в левой плевральной полости. В правой плевральной полости жидкость не определяется (08.12.03)

мутацией фактора V *Leiden* (FV:Q506; FVR506Q:R; R и Q — однобуквенные коды для Arg и Gln соответственно). Теперь известно, что мутация имеет двойной эффект. Она является не только причиной нарушения деградации фактора Va с помощью APC, но и деградации фактора VIIIa.

Следствием этой мутации являются нарушения в функционировании системы протеина С, представляющей важнейший естественный антикоагулянтный путь. В условиях нормы APC ингибирует коагуляцию путем расщепления ограниченного числа пептидных связей как в интактном, так и в активированном факторе V (FV / FVa), а также в VIII факторе (FVIII / FVIIIa). APC-зависимое расщепление FVa стимулируется протеином S, в то время как для инактивации FVIIIa необходимо синергичное взаимодействие кофакторной функции протеина S и протеолитически модифицированного FV под действием APC. Таким образом, в норме фактор V потенциально опосредует 2 противоположные функции: а) прокоагулянтную — после кливажа тромбином или фактором Ха (FXa), б) антикоагулянтную — после кливажа активированным протеином С (APC).

Таким образом, как стало недавно известно, протромботический эффект APC-R при FV-мутации Лейдена имеет, по меньшей мере, 2 объяснения:

1. Нарушение деградации FVa под действием APC, в то время как прокоагулянтный эффект мутировавшего FVa сохраняется.
2. Нарушение в процессе деградации FVIIIa, поскольку нормальный кливаж FV в области Arg506 необходим для осуществления синергичной APC-кофакторной активности FV наряду с протеином S в деградации фактора VIIIa.

Вскоре после описания APC-резистентность 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, обнаруживался лишь в европейских родословных (кавказская раса) и отсутствует у местного населения Азии, Африки, Америки и Австралии. В Западных странах встречаемость данного аллеля также колеблется. Мутация FV *Leiden* обнаружена у 15 % населения южной Швеции, известной своей высокой частотой тромбозов. Другие страны с высокой частотой — это Германия, Дания и Греция. В Израиле мутация встречается как у арабов, так и у евреев, но среди последних с большими вариациями, зависящими от их этнического происхождения. Частота в Нидерландах, Великобритании и США — 3–5 %, ниже она среди американцев испанского происхождения (2 %), а также в Италии и Испании. Не обнаружено мутации среди японцев и китайцев. Большие колебания могут быть и внутри одной страны, например, во Франции частота колеблется от 1 % (Лилль) до 10 % (Страсбург). Высокая выживаемость мутации и, как результат, гиперкоагуляционное состояние происходят из высокого превалирова-

ния аллеля FV:Q506. Возможно, тенденция к уменьшению кровотечений после родов у женщин с данной мутацией долгое время определяла и высокую выживаемость аллеля. В то же время увеличение риска тромбозов не являлось фактором смертности в истории человечества, т. к. тромбоз обычно возникал в старшем возрасте и, значит, не влиял на фертильность. Вдобавок к этому, наши предки не испытывали влияния других факторов риска тромбозов, таких как операции, оральные контрацептивы, курение и относительно сидячий образ современной жизни. Все вышеперечисленное способствовало закреплению мутации в процессе естественного отбора.

Предполагают, что единичная мутация гена, кодирующего фактор V, произошла около 30 тыс. лет назад, т. е. после миграции населения из Африки 100 тыс. лет назад и после сегрегации азиатов от европейцев. Это объясняет частоту мутации в Европе и отсутствие ее в Японии и Китае, а также среди местного населения Азии, Африки и Америки [6].

Эпидемиология

Лейденская мутация распространена намного шире других наследственных тромбофилий: ее частота среди белого населения разнится между 2 и 15 %. Мутацию находят у 20–50 % больных с тромбозомиями и более чем у 50 % больных наследственной тромбофилией. Гетерозиготное носительство повышает риск тромбоза в 3–8 раз, а гомозиготное состояние — в 80 раз.

Лабораторная диагностика APC-резистентности и лейденской мутации

Чаще всего измеряют АЧТВ в отсутствие активированного протеина С и после его добавления. Результаты выражают в виде дроби — т. н. отношения чувствительности к активированному протеину С (*activated protein C sensitivity ratio* — APC:SR). Это капризный метод, на точность которого влияют чистота реагентов (в них должны отсутствовать тромбциты), особенности приборов и концентрация активированного протеина С. Для стандартизации результатов предлагают вычислять отношение APC:SR пациента к APC:SR нормальной плазмы, но при этом нужно удостовериться, что "нормальная" плазма не получена от донора с лейденской мутацией, поскольку даже если у одного из нескольких доноров есть мутация, результаты исследования будут нарушены.

Первоначально проба на основе АЧТВ не была специфичной для лейденской мутации, поскольку недостаточность любых других факторов свертывания или предварительная антикоагулянтная терапия также удлиняют АЧТВ. Поэтому предложили модификацию этой пробы, при которой к плазме пациента добавляют стандартную плазму, полноценную по всем факторам за исключением фактора V. Чувствительность и специфичность такой модифицированной пробы в отношении лейденской мутации повы-

сились почти до 100 %, в связи с чем ее сейчас можно использовать при отсутствии методов ДНК-диагностики. К сожалению, модифицированная проба пропускает все прочие причины устойчивости к активированному протеину С.

Лейденскую мутацию подтверждают полимеразной цепной реакцией, амплифицирующей нуклеотидную последовательность вблизи 5-го экзона гена фактора V.

Другие причины устойчивости к активированному протеину С

Возможна устойчивость к активированному протеину С и в отсутствие лейденской мутации. Недавно была обнаружена новая мутация гена, кодирующего фактор V (FV *Cambridge*) с заменой аргинина на треонин в позиции 306 (Arg306Thr) у 1 из 17 пациентов с тромбозами и необъяснимой APC-резистентностью.

Кроме того, совсем недавно была открыта еще одна мутация фактора V с заменой Arg в позиции 306 на глицин (Arg306Gly), которая получила название фактор V *Hong-Kong*. Она была выявлена у 2 из 43 пациентов с тромбозами и у 1 из 40 здоровых из контрольной группы в Гонконге. [6].

APC-R мутация фактора V *Leiden*, являясь генетически детерминированной, обуславливает пожизненный риск тромбозов. Однако для проявления тромбоза необходимы дополнительные факторы, как правило, приобретенные, наиболее частыми из которых являются прием гормональных контрацептивов, беременность, операции, иммобилизация и пр.

Однако следует отметить, что, несмотря на то что у 60 % женщин с тромбозами, связанными с беременностью, выявляется APC-R, у большинства жен-

щин-носителей FV:Q506 аллеля при беременности тромбозы не развиваются. Тем не менее при сочетании нескольких генетических дефектов, предрасполагающих к тромбозу, или одновременном наличии АФС, а также ряда экстрагенитальных заболеваний (СКВ и пр.) и патологических состояний (хроническое бактерио-, вирусоносительство и пр.), риск развития тромбоза многократно увеличивается.

Последнее обуславливает соответственно дифференцированный подход к тромбопрофилактике в различных клинических ситуациях [1, 6].

Литература

1. Investigation and management of heritable thrombophilia. Br. J. Haematol. 2001; 114: 512–528.
2. Dahlback B. Inherited thrombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. Blood. 1995; 85: 607–614.
3. Dahlback B. Activated protein C resistance and thrombosis: molecular mechanisms of hypercoagulable state due to FV R506Q. Semin. Thromb. Hemost. 1999; 25: 273–289.
4. Bertina R.M. Laboratory diagnosis of resistance to activated protein C (APC resistance). Thrombosis and hemostasis J. 1997; 78: 478–483.
5. Zoller B., Dahlback B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. Lancet 1994; 369: 1536–1538.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х. 2003; 167–202.

Поступила 19.04.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК 616.141-005.6-039:616.24-002-06:616.25-008.8