DOI: 10.56871/2662.2022.29.14.006
УДК 611.131+616-005.6/.7-07-08+616.15-053.86+575.113

ТРОМБОЗ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНОЙ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ТРОМБОФИЛИИ

© Алексей Викторович Сизов, Екатерина Евгеньевна Воробьева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Екатерина Евгеньевна Воробьева — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. E-mail: kolcheva.ekaterina@gmail.com

Поступила: 30.08.2021 ***Одобрена: 15.12.2021*** ***Принята к печати: 25.01.2022***

РЕЗЮМЕ. В генезе тромбозов легочной артерии в последние годы большое значение придается наследственным тромбофилиям. В данной статье обсуждаются генетические аспекты развития тромбофилий, описывается клинический случай диагностики тромбоза ветвей легочной артерии у больной с генетической формой тромбофилии с мутацией в гене SERPINE1 5G/4G.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоз ветвей легочной артерии; тромбофилия; клинический случай; мутация в гене SERPINE1 5G/4G.

THROMBOSIS OF PULMONARY ARTERY BRANCHES IN A PATIENT WITH GENETIC THROMBOPHILIA

© Alexey V. Sizov, Ekaterina E. Vorobieva

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Ekaterina E. Vorobieva — MD, Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: kolcheva.ekaterina@gmail.com

Received: 30.08.2021 ***Revised: 15.12.2021*** ***Accepted: 25.01.2022***

SUMMARY. In the genesis of pulmonary thrombosis in recent years, great importance is attached to hereditary thrombophilia. This article discusses the genetic aspects of the development of thrombophilia, describes a clinical case of diagnosing thrombosis of the branches of the pulmonary artery in a patient with a genetic form of thrombophilia with a mutation in the SERPINE1 5G/4G gene.

KEY WORDS: pulmonary artery branch thrombosis; thrombophilia; clinical case; mutation in the SERPINE1, 5G/4G gene.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — это клинический симптомокомплекс, возникающий вследствие попадания с током крови эмболов или их фрагментов в систему легочной артерии, что приводит к закупорке основного ствола легочной артерии или ее ветвей. Гораздо реже наблюдается местное формирование тромбов в системе ветвей легочной артерии (тромбоз *in situ*).

Первые упоминания клинических проявлений острого тромбоза датируются временами Средневековья и эпохи Ренессанса. Основоположником теории тромбообразования является Рудольф Вирхов. На основании многолетней работы (более 10 лет) Вирхов опубликовал труд под названием «Тромбозы и эмболии», при этом он полагал, что тромбоз легочной артерии может возникать и вне связи с тромбоэмболиями.

Сегодня проблема венозного тромбоза и легочной эмболии также остается актуальной.

Это одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, и в большинстве стран мира по показателям смертности ТЭЛА уступает только инфаркту миокарда и инсульту. По данным регистра ICOPER, трехмесячная летальность больных с ТЭЛА — 17%. Приблизительно 25% пациентов погибают в первые часы или сутки после эпизода массивной ТЭЛА.

Самая частая причина ТЭЛА — тромбоз глубоких бедренных, подвздошных вен и венозных сплетений таза. Реже ТЭЛА наблюдается при тромбозе глубоких вен голеней и еще реже — при тромбозе вен верхних конечностей и правых камер сердца. Однако частота последних возрастает при мерцательной аритмии. Встречаемость первичных тромбозов легочной артерии значительно меньшая, в генезе их в последние годы большое значение придается наследственной тромбофилии.

Тромбофилией называют нарушения гемостаза и гемореологии, которые характеризуются повышенной наклонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов и ишемии органов [3]. Первые упоминания о тромбофилии датированы серединой 70-х годов XX века. В 1965 году норвежский исследователь Олаф Эгерберг впервые описал семью, в которой склонность к венозным тромбозам наблюдалась на протяжении нескольких поколений.

Таблица 1

Генетические полиморфизмы, влияющие на свертывающую систему крови

Фактор коагуляции	Ген	Аллель
Фактор V (мутация Лейдена)	1691 (R506Q)G–>A	G/A — гетерозиготная форма A/A — гомозиготная
	R2 4070 A–>G	G/A — гетерозиготная G/G — гомозиготная
Фактор II (протромбин)	20210 G–>A	G/A — гетерозиготная A/A — гомозиготная
Ингибитор активатора плазминогена	PAI-675 4G/5G	4G/5G–4G/4G — гомозиготная
Фактор I (фибриноген)	Fibrinogen B-455G–>A	G/A — гетерозиготная A/A — гомозиготная
Фактор VII	FVII-323-A1/A2	A1/A2 — гетерозиготная A2/A2 — гомозиготная
	FVII-402G/A	402G/402A —гетерозиготная 402A/402A — гомозиготная
	FVII-401G/T	401G/401T —гетерозиготная 401T/401T — гомозиготная
	FVII323-ins/Del	323–D/I — гетерозиготная 323–I/I — гомозиготная
Аллели мембранных гликопротеидов тромбоцитов	GP1BA-ST>C	TC — гетерозиготная CC — гомозиготная
	GP613254Y>C	TC — гетерозиготная CC — гомозиготная
	GPIba-5T>C	TC — гетерозиготная CC — гомозиготная
	P2RY12 T744>C	T/C — гетерозиготная C/C — гомозиготная
	GPIa 873 G>A	G/A — гетерозиготная A/A — гомозиготная
	GPIII (1565T>C)	T/C — гетерозиготная C/C — гомозиготная
Метилентетрагидрофолатредуктаза	Ala223Val (C677T)	C/T — гетерозиготная T/T — гомозиготная
Фактор XIII	Val34Leu	VaI/Leu — гетерозиготная Leu/Leu — гомозиготная

Тромбофилии подразделяются на наследственные и приобретенные. Термин «наследственная тромбофилия» предполагает наличие генетического дефекта, передающегося по наследству и обусловливающего предрасположенность к развитию тромбозов. Подобное состояние может долгое время, иногда в течение всей жизни, не осложняться тромботическими проявлениями. Однако в результате «провоцирующего» воздействия (физические нагрузки, травмы, внутривенные манипуляции, хирургические вмешательства, беременность, онкологический процесс) риск развития тромбоза у пациента с наследственной тромбофилией существенно возрастает. Приобретенные тромбофилии возникают в результате других заболеваний и состояний, таких как антифосфолипидный синдром, миелопролиферативные заболевания, сахарный диабет, приобретенный дефицит антитромбина III, гипергомоцистеинемия, а также в результате приема некоторых лекарственных препаратов [7, 8]. Клинически о тромбофилии свидетельствуют рецидивирующие тромбозы различной локализации (в том числе в бассейне легочной артерии), инфаркты органов, развивающиеся у относительно молодых пациентов (до 50 лет), отягощенный семейный анамнез. Наличие повторных тромбозов позволяет заподозрить тромбофилию с назначением соответствующего лабораторного обследования [2, 3, 7].

Однако диагностировать наследственную тромбофилию с использованием стандартных клинических и рутинных лабораторных методов не представляется возможным. Выявление данной патологии стало доступным после внедрения в практику методов генетического тестирования. Генетические исследования заключаются в обнаружении в генотипе полиморфизмов, повышающих риск развития тромбофилии.

В зависимости от генетических нарушений в системе гемостаза могут наблюдаться различные изменения: на этапах тромбообразования и фибринолиза (гены факторов II, V, VII, фибриногена, антитромбина III, ингибитора активатора плазминогена PAI1 и др.), в результате изменения тонуса сосудов (гены NO-синтетазы, ген GNBGNB3 и др.), а также вследствие нарушения в регуляции фолатного цикла (MTHFR, MTR и др.) [3, 10]. Некоторые генетические полиморфизмы, влияющие на систему гемостаза, представлены в таблице 1.

К частым генетическим причинам наследственной тромбофилии относятся мутация G1691 A в гене фактора V свертывания крови (Лейдена), мутация G20210A в гене протромбина (фактор II свертывания крови), гомозиготная мутация C677 T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы; к редким — дефицит антитромбина III, дефицит протеина C, дефицит протеина S; к очень редким — дисфибриногенемия, дефицит кофактора II гепарина, высокий уровень ингибитора активатора плазминогена, изменение тромбомодулина, гомозиготная гомоцистинурия и др. [1, 9, 12].

К наиболее опасным генетическим изменениям, определяющим высокий риск тромбообразования [4–6], относят мутацию 20210 G>A в гене протромбина и мутацию 1691 G>A в гене фактора V (мутация Лейдена).

В нашем клиническом случае будет рассмотрена генетическая мутация ингибитора активатора плазминогена 1-го типа PAI 1 (SERPINE1). Этот ген находится на длинном плече 7-й соматической хромосомы (7q21.3–q22). Данный фактор гемостаза влияет на снижение фибринолитического потенциала. Ген SERPINE1 кодирует белок, замедляющий работу тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые, в свою очередь, способствуют переходу плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов [11].

В промоторной области гена PAI-1 есть участок, который может содержать последовательность либо из четырех оснований гуанина (4G), либо из пяти (5G). Поскольку у человека имеется две копии каждого гена, в популяции возможны три варианта генотипа: 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G [8]. При гомозиготном варианте полиморфизма 4G/4G уровень экспрессии PAI на 30% выше, чем при гетерозиготном. При наличии мутации гена 4G/4G вероятность развития тромбофилии особенно высока. У больных с мутацией 5G/4G степень предрасположенности к тромбофилии меньше, но также нередко реализуется клинически.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ SERPINE1 5G/4G У БОЛЬНОЙ 46 ЛЕТ

Пациентка Х., 46 лет, была экстренно госпитализирована в клинику 22 сентября 2018 г. в 11 часов с жалобами на выраженную слабость, чувство нехватки воздуха, одышку, усиливающуюся даже при минимальной физической нагрузке, сжимающие боли в прекардиальной области. Перечисленные жалобы возникли остро. Утром этого дня на фоне полного благополучия развилось синкопаль-

ное состояние с последующим развитием вышеуказанных симптомов. Была вызвана скорая медицинская помощь. При выполнении электрокардиографии (ЭКГ) регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 90 ударов в минуту. Отмечены отрицательные зубцы *T* в грудных отведениях V_1–V_3. Госпитализирована с диагнозом «Острый коронарный синдром».

В анамнезе редкие острые респираторные заболевания. Хронические заболевания отрицала. Эпидемиологический анамнез спокойный. Аллергологический анамнез: отмечала крапивницу на прием диклофенака. Гинекологический анамнез: беременностей — 8; родов — 3, абортов — 5. Указания на заболевания, связанные с тромбофилией (ТЭЛА, тромбоз нижних конечностей, инфаркт миокарда неясного генеза и другие), отсутствуют. Оперативные вмешательства, переливания крови, вирусные гепатиты отрицала. Вредные привычки отрицала. Не работала.

На момент госпитализации объективно состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Температура тела — 36,5 °С. Отеки не определялись. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Обращал внимание выраженный цианоз губ, в остальном — кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски. Пульс — 90 ударов в минуту, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление — 100/60 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, определялся акцент II тона над легочной артерией, короткий систолический шум на верхушке сердца. При перкуссии легких определялся ясный легочный звук. Дыхание над всеми легочными полями везикулярное, частота дыхательных движений — 20 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Мочеиспускание свободное. Стул регулярный, оформленный.

По данным лабораторного исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи — без патологических изменений. Показатели биохимического анализа крови, коагулограммы — в пределах референсных значений. Обращало на себя внимание незначительное повышение уровня тропонина I — 35,9 нг/мл (норма от 0,0 до 26,0 нг/мл).

Данные инструментальных методов исследований. На ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 90 ударов в минуту, отрицательные зубцы *T* в отведениях V_1–V_3. С учетом жалоб, незначительного повышения уровня тропонина I, впервые зафиксированных изменений на ЭКГ в экстренном порядке проведена коронароангиография, по результатам которой стенозирования коронарных артерий не обнаружено. При вентрикулографии зон гипо- и акинезии левого желудочка (ЛЖ) нет. По данным эхокардиографии размеры ЛЖ не увеличены. Миокард не утолщен. Определялась дополнительная хорда в полости ЛЖ, небольшой асинхронизм межжелудочковой перегородки. Глобальная сократимость ЛЖ в норме. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Левое предсердие не расширено. Аорта незначительно расширена в восходящем отделе. Стенки аорты без особенностей. Аортальный клапан состоит из трех полулуний, без ограничения раскрытия. Створки митрального клапана не изменены, митральная регургитация 0–I степени. Правые камеры не расширены. Ствол легочной артерии незначительно расширен. Пульмональный и трикуспидальный клапаны — без особенностей, трикуспидальная регургитация I степени. Систолическое давление в легочной артерии повышено до 49 мм рт.ст. Нижняя полая вена незначительно расширена, коллабирование достаточное. Перикард без особенностей. Заключение: легочная гипертензия I–II степени. Рекомендовано исключить ТЭЛА.

С учетом анамнеза заболевания, объективных данных, результатов эхокардиографии у больной нельзя было исключить ТЭЛА, в связи с чем пациентке выполнена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки в ангиорежиме, по результатам которой выявлен массивный двусторонний тромбоз ветвей легочной артерии. С целью выявления источника тромбов произведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, в ходе которого верифицировано варикозное расширение вен малого таза. По данным УЗИ вен нижних конечностей выявлено варикозное расширение вен нижних конечностей. Тромбы не обнаружены. С учетом отсутствия источников тромбов произведен генетический скрининг на тромбофилию, выявлена мутация в гене SERPINE1 5G/4G.

Таким образом, у пациентки выявлена генетическая форма тромбофилии с развитием картины массивного двустороннего тромбоза ветвей легочной артерии. При этом тромбозов в периферических венах (венах нижних конечностей, малого таза) не обнаружено. Можно предполагать, что у пациентки наблюдалось развитие тромбоза ветвей легочных артерий

in situ. Однако, что могло спровоцировать развитие этого тромбоза на фоне генетической предрасположенности к тромбофилии, так и осталось неясным. Было рекомендовано генетическое обследование дочерей пациентки. Оно было выполнено только у одной из них. При этом она также оказалась гомозиготой по мутации в гене SERPINE1 5G/4G, как и мать. Однако клинически дочь практически здорова. Было рекомендовано провести генетическое обследование матери пациентки и двух других ее дочерей.

На фоне проводимой терапии препаратами ксарелто 15 мг 2 раза в сутки и метопролол 12,5 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель состояние больной улучшилось: значительно уменьшилась одышка, повысилась толерантность к физической нагрузке.

При выписке пациентке был рекомендован пожизненный прием ксарелто 20 мг в сутки. В динамике больная проходила обследование в условиях стационара на протяжении трех лет два раза в год. Ей повторно выполнялись лабораторные и инструментальные методы исследования, включая рентгенографию органов грудной клетки, спиральную компьютерную томографию органов грудной клетки в ангиорежиме, эхокардиографию. Данных за патологические изменения не выявлены. Жалобы в дальнейшем не рецидивировали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном нами клиническом случае описывается развитие массивного тромбоза ветвей легочной артерии у пациентки с наследственной формой тромбофилии, ассоциированной с мутацией SERPINE1 и генотипом 5G/4G. Правильная диагностика этой непростой для клинициста патологии, а также имеющиеся в арсенале врачей современные средства ее медикаментозной коррекции позволяют рассчитывать на благоприятный прогноз у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азаров М.В., Купатадзе Д.Д., Набоков В.В. Синдром Клиппеля–Треноне. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Педиатр. 2018; 9(2): 78–86. DOI: 10.17816/PED9278-86.
2. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2015; 9 (42): 1–52.
4. Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. СПб.: Интермедика; 1999.
5. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. СПб.: СпецЛит; 1997.
6. Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. М.: ИМАПРЕСС; 2013: 87–93.
7. Прибылов С.А., Прибылова Н.Н., Алфимова О.С. и др. Врожденная и приобретенная тромбофилия с тромбозом ветвей легочных артерий. Пульмонология. 2017; 27(3): 423–6. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-423-426.
8. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Ниязов Р.М. Метаболический синдром как проблема злободневной медицины и будущего человечества. Медицина: теория и практика. 2018; 3(1): 95.
9. Campello E., Spiezia L., Adamo A., Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. Expert Rev Hematol. 2019; 12(3): 147–58. DOI: 10.1080/17474086.2019.1583555.
10. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (version 2019). European Heart Journal. 2020; 41(4): 543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
11. Linnemann B., Hart C. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. Hamostaseologie. 2019; 39(1): 49–61. DOI: 10.1055/s-0039-1677840.
12. Stern R., Al-Samkari H., Connors J. Thrombophilia evaluation in pulmonary embolism. Curr Opin Cardiol. 2019; 34(6): 603–9. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000668.

REFERENCES

1. Azarov M.V., Kupatadze D.D., Nabokov V.V. Sindrom Klippelya–Trenone. Etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie [Klippel-Trenone syndrome. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment]. Pediatr. 2018; 9(2): 78–86. DOI: 10.17816/PED9278-86 (in Russian)
2. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii. [Medical Laboratory Technologies]. Rukovodstvo po klinicheskoj laboratornoj diagnostike v 2-h tomah. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2013. (in Russian)
3. Bokeriya L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I. et al. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznyh tromboembolicheskih oslozhnenij [Russian clinical guideline on diagnosis, treatment, and prevention of venous throm-

boembolic complications]. Flebologiya. 2015; 9 (42): 1–52. (in Russian).
4. Gorbunova V.N. Molekulyarnye osnovy medicinskoj genetiki [Molecular foundations of medical genetics]. Sankt-Peterburg: Intermedika Publ.; 1999. (in Russian).
5. Gorbunova V.N., Baranov V.S. Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennyh zabolevanij [Introduction to molecular diagnostics and gene therapy of hereditary diseases]. Sankt-Peterburg: Special'naya Literatura Publ.; 1997. (in Russian).
6. Pizova N.V. Trombofilii: geneticheskie polimorfizmy i sosudistye katastrofy. [Thrombophilia: genetic polymorphisms and vascular accidents]. Moskva: IMA–PRESS Publ.; 2013: 87–93. (in Russian).
7. Pribylov S.A., Pribylova N.N., Alfimova O.S. et al. Vrozhdennaya i priobretennaya trombofiliya s trombozom vetvej legochnyh arterij. [A clinical case of congenital and acquired thrombophilia with pulmonary artery thrombosis]. Pulmonologiya. 2017; 27(3): 423–6. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-423-426. (in Russian)
8. Uspenskij Yu.P., Fominyh Yu.A., Ivanov S.V., Niyazov R.M. Metabolicheskij sindrom kak problema zlobodnevnoj mediciny i budushchego chelovechestva. [Metabolic syndrome as a problem of topical medicine and the future of mankind] Medicina: teoriya i praktika. 2018; 3(1): 95. (in Russian).
9. Campello E., Spiezia L., Adamo A., Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. Expert Rev Hematol. 2019; 12(3): 147–58. DOI: 10.1080/17474086.2019.1583555.
10. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (version 2019). European Heart Journal. 2020; 41(4): 543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
11. Linnemann B., Hart C. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. Hamostaseologie. 2019; 39(1): 49–61. DOI: 10.1055/s-0039-1677840.
12. Stern R., Al-Samkari H., Connors J. Thrombophilia evaluation in pulmonary embolism. Curr Opin Cardiol. 2019; 34(6): 603–9. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000668.