

УДК 616.151.511-056.7-085.273.52-06: 616.5-002.4

СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ И ВАРФАРИНОВОГО НЕКРОЗА КОЖИ

*Е. Н. Бородина**, *М. А. Бачурина*

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

A CASE OF HEREDITARY THROMBOPHILIA AND WARFARIN SKIN NECROSIS

*E. N. Borodina**, *M. A. Bachurina*

Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Представлен клинический случай наследственной тромбофилии, обусловленной мутацией V фактора свертывания крови (мутация Лейдена). Особенности данного случая являются, во-первых, гетерозиготная мутация, которая манифестировала у пациента в возрасте 30 лет, во-вторых, развитие редкого побочного эффекта непрямого орального антикоагулянта – варфарина – некроза кожи. Варфариновые некрозы встречаются при дефиците протеинов C и S. Сочетание генетических дефектов в системе гемостаза и патологии желудочно-кишечного тракта, которой с детских лет страдал пациент, привело к существенным изменениям фармакодинамики и фармакокинетики непрямого антикоагулянта. Данный клинический пример демонстрирует необходимость шире внедрять в клиническую практику молекулярно-генетическое тестирование не только при постановке основных диагнозов, но и при подборе лекарственных препаратов. Именно фармакогенетический подход может стать одним из ключевых к индивидуализации лекарственной терапии.

Ключевые слова. Тромбофилия, мутация Лейдена, варфарин, синдром мальабсорбции, гипоальбуминемия, побочные эффекты терапии, некроз кожи.

A clinical case of hereditary thrombophilia caused by mutation of blood coagulation factor V (Leidan mutation) is presented in the paper. The peculiar features of this case are: first – heterozygote mutation manifested at the age of 30, second – development of a rare side effect of indirect oral anticoagulant – warfarin – skin necrosis. Warfarin necroses occur in deficiency of C and S proteins. Combination of genetic defects in the system of hemostasis and pathology of gastrointestinal tract originated from patient's childhood led to essential changes in pharmacodynamics and pharmacokinetics of indirect anticoagulant. This clinical example demonstrates need in introduction of moleculogenetic testing into clinical practice not only for diagnosis, but for choosing drugs, as well. Pharmacogenetic approach can be one of the keys to individualization of drug therapy.

Key words. Thrombophilia, Leiden mutation, warfarin, malabsorption syndrome, hypoalbuminemia, side effects of therapy, skin necrosis.

© Бородина Е. Н., Бачурина М. А., 2014

e-mail: borodinalena@yandex.ru

тел. 8 (902) 801-45-07

[Бородина Е. Н. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 с курсом физиотерапии ДПО; Бачурина М. А. – ординатор кафедры факультетской терапии № 1 с курсом физиотерапии ДПО].

Тромбофилии – это нарушения гемостаза и гемореологии, которые характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов и ишемией органов, в основе чего лежат нарушения в различных звеньях системы гемостаза и гемореологии. В последние годы в связи с открытием до этого ряда неизвестных генетически обусловленных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозу, стало возможным объяснение ранее необъяснимых случаев тромботических осложнений. Особенностью полиморфных вариантов данных генов является то, что они могут долгое время никак себя не проявлять. Патологические симптомы могут возникнуть при дополнительных условиях (особенности питания, беременность, прием лекарств, образ жизни и т. д.). Выяснение этих дополнительных условий помогает эффективно предотвращать развитие заболеваний и их осложнений у носителей вариантных генов. В настоящее время получены данные о том, что тромбозы часто ассоциированы с повреждениями генов, кодирующих белки антикоагулянтной системы крови. В 1993 г. шведские и голландские исследователи описали новое нарушение в системе свертывания крови, обусловленное резистентностью к активированному протеину C [1, 2, 5]. Мутация гена (замена в одном из положений аденина на гуанин), кодирующего V фактор свертывания крови, приводит к замещению в его молекуле аргинина глутамином в положении 506. Это один из трех участков фактора V, в которых он расщепляется естественным антикоагулянтом – активированным протеином C.

Данная мутация, называемая также лейденской мутацией фактора V, приводит к тому, что активированная форма фактора V (Va) становится относительно устойчивой к расщепляющему действию активированного протеина C. При мутации фактора V возникает пожизненный риск тромбозов, который почти в 8 раз выше, чем без мутации, а при гомозиготном носительстве – почти в 90 раз. Интен-

сивные исследования последних лет показали, что распространенность лейденской мутации фактора V среди практически здоровых лиц в Европе и США колеблется от 3 до 7 %, а иногда может достигать 15 % [2–4].

Профилактика и лечение наследственных тромбофилий могут успешно осуществляться имеющимися на вооружении клиницистов гепарином и оральными антикоагулянтами. Однако до настоящего времени нет контролируемых, рандомизированных исследований эффективности лечения носителей мутаций.

Приводим клинический пример.

Больной С., 32 года, поступил в кардиологическое отделение ГКБ № 2 г. Перми в апреле 2003 г. с жалобами на инспираторную одышку в покое, переходящую в удушье, ноющие боли в левой половине грудной клетки, увеличение в размерах живота, отеки на голенях, общую слабость.

История заболевания. В сентябре 2002 г. после двукратной вакцинации от вирусного гепатита В и АКДС и перенесенного вскоре ОРВИ появились тахикардия, сухой кашель при физической нагрузке, общая слабость, отеки на нижних конечностях по вечерам. За медицинской помощью не обращался. В январе 2003 г. – резкое ухудшение самочувствия: одышка и приступообразный кашель при незначительной физической нагрузке, тахикардия до 130 ударов в минуту, снижение АД до 90/60 мм рт. ст., повышение температуры тела до 39 °С. Находился на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом «острый миокардит». Проведено лечение антибиотиками – с незначительным эффектом. Через 6 дней после выписки внезапно появились острые боли в проекции верхушки правого легкого, кашель с пенистой слизистой мокротой, прожилками крови, повышение температуры тела до 38 °С, озноб, потливость. Госпитализирован в пульмонологическое отделение ГКБ № 2 г. Перми с подозрением на острую пневмонию спра-

ва. На рентгенограмме органов грудной полости: затемнение в верхней доле правого легкого, двухстороннее расширение корней легких, увеличение внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ). Для исключения саркоидоза и туберкулеза ВГЛУ переведен в областной фтизиопульмонологический диспансер, где был исключен специфический процесс в ВГЛУ. Состояние пациента ухудшалось, и с подозрением на инфекционный эндокардит больной был доставлен в кардиологическое отделение ГКБ № 2.

Из истории жизни: единственный ребенок в семье. В возрасте 4 лет была произведена резекция части тонкой кишки по поводу инвагинации, осложненная перитонитом в послеоперационном периоде. В дальнейшем в физическом развитии отставал от сверстников, имел дефицит массы тела, находился под наблюдением эндокринолога с диагнозом «гипофизарный нанизм». С 15 лет выявляется железодефицитная и V_{12} -дефицитная анемии, гипоальбуминемия, гипер- α -глобулинемия, гипер- γ -глобулинемия, связанные с синдромами мальабсорбции и мальдигестии. В течение всей жизни отмечает жидкий кашицеобразный стул со слизью, часто с непереваренными остатками пищи, в течение суток неоднократный. В настоящее время женат, имеет одного ребенка. Работает врачом-хирургом в ЦРБ, часто – ночные дежурства. Вредные привычки – отрицает.

При поступлении в стационар: состояние тяжелое, одышка в покое, АД 80/50 мм рт. ст., пульс 120 ударов в минуту. Рост 185 см, вес 62 кг. Деформация грудной клетки по типу килеобразной. Кожные покровы бледные, акроцианоз. Кардиомегалия. Дыхание ослаблено в верхних отделах и в нижнем отделе справа. Живот увеличен в размерах за счет напряженного асцита, расширенные подкожные вены на передней брюшной стенке. При пальпации живот безболезненный, урчание и переливание по ходу тонкого ки-

шечника, положительный симптом Поргеса. Отеки на голених, начиная от колен.

Из обследования: в общем анализе крови – гипохромная анемия 2-й степени, тромбоцитопения, лейкоцитоз со сдвигом влево, СОЭ 30 мм/ч. Эходопплеркардиографическое исследование (ЭхоКГ): выраженная дилатация правых камер, расширение ствола легочной артерии, трикуспидальная регургитация IV степени, пролапс клапана легочной артерии, признаки легочной гипертензии, пристеночный тромб в полости правого желудочка (рис. 1), слой жидкости за задними отделами и в области верхушки. На электрокардиограмме (ЭКГ): синусовая тахикардия, отрицательный зубец Т в грудных отведениях от V_1 до V_6 , признаки перегрузки правых отделов сердца. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: гиперэхогенное округлое образование в паренхиме селезенки (рис. 2), диффузные изменения в печени, застой в нижней полой вене. Гидроторакс справа. Асцит. На рентгенограмме органов грудной клетки: тромбоэмболия крупных ветвей (верхней доли) и правой легочной артерии, инфаркт верхней доли правого легкого (S_1, S_3).

В отделении проводилась дифференциальная диагностика между криптогенным сепсисом, кардиомиопатией Фидлера, первичным патологическим процессом в сосудах

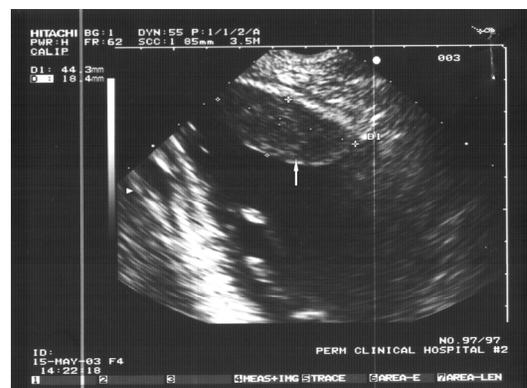


Рис. 1. Пристеночный тромб в полости правого желудочка (ЭхоКГ)



Рис. 2. Гиперэхогенное округлое образование в паренхиме селезенки (ЭхоКГ)

легких. На основании клинических, лабораторно-инструментальных данных был установлен окончательный диагноз: идиопатический легочный васкулит. Первичный тромбоз крупных ветвей правой легочной артерии. Инфаркт-пневмония верхней доли правого легкого (S₁, S₃). Подострое легочное сердце. Синдром спонтанного контрастирования в полости правого желудочка. Кардиомиопатия смешанного генеза: дисметаболическая, анемическая. Сопутствующий диагноз: синдром короткой тонкой кишки. Синдромы мальабсорбции и мальдигестии. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени. Хроническая B₁₂-дефицитная анемия легкой степени. Хронический энтерит смешанной этиологии, компенсация. Осложнения основного диагноза: ХЛСН III/IIA, III ФК.

На фоне лечения (преднизолон – 30 мг, варфарин – 2,5 мг, диуретики, эналаприл, дигоксин, препараты железа и витамина B₁₂) состояние больного улучшилось, на 30-е сутки выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией пройти обследование в условиях республиканских клиник ревматологии и пульмонологии.

В сентябре 2003 г. находился на обследовании и лечении в клинике госпитальной терапии им. И. П. Павлова г. Санкт-Петербурга, где было проведено молекулярно-генетическое исследование гемостаза: FV Leiden – гете-

розиготная мутация, протромбин – норма, гомоцистеин – норма (CC), агрегация тромбоцитов – норма (A₁A₁), варфарин – норма (11). Заключение: генетическая предрасположенность к венозным тромбозам. Рекомендована длительная антикоагулянтная терапия варфарином.

В течение последующего года пациент принимал варфарин в подобранной дозе, достигнуто целевое значение МНО, тромбозы не рецидивировали.

С начала августа 2004 г. стали появляться геморрагические высыпания на голенях с явлениями некрозов кожи. Самостоятельно прекратил прием варфарина. Через 2 недели состояние резко ухудшается: инспираторная одышка в покое, переходящая в удушье, ноющие боли в левой половине грудной клетки без иррадиации, увеличение в размерах живота, отеки, геморрагические высыпания и язвы на нижних конечностях, а также на локтевых поверхностях с обеих сторон, общая слабость. Направлен на госпитализацию в кардиологическое отделение ГКБ № 2 г. Перми.

Объективно: состояние средней тяжести, умеренный диффузный цианоз и бледность кожных покровов, вес понижен. В легких дыхание справа жесткое, местами с бронхиальным оттенком. Правая половина грудной клетки отстаёт в акте дыхания. Укорочение перкуторного звука в проекции верхней доли. Границы относительной тупости сердца расширены вправо. АД 110/70 мм рт. ст. Пульс ритмичный, 100 в минуту. Тоны сердца приглушены, I тон на верхушке ослаблен, акцент II тона над легочным стволом, грубый систолический шум на верхушке, в основании сердца. Живот увеличен в размерах за счет асцита. Печень увеличена – +4 см, с острым краем, умеренной плотности. *Status localis*: пульсация на бедренных артериях с обеих сторон удовлетворительная, слева в подколенной области снижена, голень на ощупь теплая. Через отек определяется пульсация

a. dorsalis pedis. На коже нижних конечностей очаги некроза, в области левого голеностопного сустава поверхностная язва диаметром 6–7 см, с подрывными краями, с фибринозным налетом, остальные язвы на голених разной стадии зрелости. Умеренные отеки нижних конечностей.

В общем анализе крови от 02.09.2004 г.: анемия 1-й степени, макроцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз, анизохромия, СОЭ 11 мм/ч. Биохимический анализ крови от 02.09.2004 г.: холестерин – 1,65 ммоль/л (норма 3,3–6,5 ммоль/л), СРБ +. Посев крови на стерильность от 14.09.2004 г.: роста нет. Коагулограмма от 01.09.2004 г.: МНО – 3,35 (норма 0,89–1,2), ПТИ – 40 % (норма 75–100 %), фибриноген – 3,7 г/л (норма 2–4 г/л), АЧТВ – более 2 мин (норма 32–42 с), ТВ – 25 с (норма 14–17 с), фактор VIII – 86 % (норма 50–200 %), фактор IX – 94 % (норма 50–200 %), фактор V – 82 % (норма 70–140 %), фактор Виллебранда – 140 % (норма 50–250 %). LE клетки обнаружены 2: 1000 (06.09.2004 г.). Электрофорез белков от 07.09.2004 г.: альбумин – 40,0 % (норма 50–60 %), α_1 -глобулин – 6,1 % (норма 3,0–5,6 %), α_2 -глобулин – 7,8 % (норма 6,0–7,0 %), β -глобулин – 13,8 % (норма 7,2–12,5 %), γ -глобулин – 32,3 % (норма 12,8–19,0 %). УЗИ органов брюшной полости от 06.09.2004 г.: увеличение печени, застойная печень, небольшое количество жидкости во всех отделах брюшной полости, диффузные изменения поджелудочной железы. Двусторонний гидроторакс. ЭхоКГ от 03.09.2004 г.: выраженная дилатация правых камер сердца. Дилатация левого предсердия I степени. Митральная регургитация I степени. Трикуспидальная регургитация III степени. Пульмональная регургитация I степени. Нарушений региональной сократимости не выявлено. Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. Расширение легочного ствола. Легочная гипертензия (среднее давление 50 мм рт. ст.). Выпот в полость перикарда. На фоне лечения (глюкокортикоиды, антибактериальные

препараты, прямые антикоагулянты, дипиридамол, диуретики) ликвидирован отечно-асцитический синдром, толерантность к нагрузкам увеличилась.

Пациент выписан из стационара с клиническим диагнозом: основной: тромбоэмболическая болезнь, обусловленная гетерогенной мутацией *Leiden*-фактора свертывания V. Рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии с субтотальным тромбозом главной и тотальным тромбозом нижне- и среднедолевых ветвей справа. Тромбоэмболия субсегментарных и нижнедолевых ветвей слева. Флеботромбоз магистральных вен левой нижней конечности (август 2004 г.). Язвенно-некротический васкулит, индуцированный варфарином. Сопутствующий: синдром короткой тонкой кишки. Синдром мальабсорбции. Синдром мальдигестии. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени. Хроническая V_{12} -дефицитная анемия легкой степени. Хронический энтерит смешанной этиологии, компенсация. Кардиомиопатия смешанного генеза: дисметаболическая, анемическая. Осложнения – ХЛСН III ст./3-я стадия, III–IV ФК (NYHA). Вторичная легочная гипертензия. Хроническое легочное сердце, декомпенсация. Постэмболический пневмофиброз.

Рекомендован прием диуретиков, сартанов, преднизолона с последующей отменой, клексан – 0,2 мл подкожно в область живота, силденафил – 5 мг/сут.

Таким образом, риск венозного тромбоза возрастает с появлением сдвига в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Когда этот дисбаланс развивается в результате действия наследственных факторов, тромбофильное состояние сохраняется на протяжении всей жизни. В большинстве случаев нарушения коагуляционного каскада возникают на наследственной основе. В то время как каждый генетический дефект представляет собой независимый фактор риска тромбоза, люди с несколькими видами тромбофилии имеют существенно больший риск. Лейден-

ская мутация V фактора повышает риск тромбозов при сочетании с такими дефектами, как дефицит протеина C или S, антитромбина, врожденной гиперфибриногенемии, гипергомоцистеинемии, недостаточности витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты. У пациента С. заболевание проявилось после 30 лет, что наиболее характерно для гетерозотной мутации V фактора. Многолетний дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты явились в данном случае способствующими факторами тромбофилии. Триггерами для появления симптомов заболевания считаем вакцинацию от вирусного гепатита и АКДС, острое вирусное заболевание и образ жизни пациента (ночные дежурства, психоэмоциональное перенапряжение). В условиях городской клиники поставить диагноз было затруднительно, так как в начале 2000-х годов не было технической возможности выявления генетических дефектов гемостаза. Результаты молекулярно-генетического обследования родителей и ребенка пациента были отрицательные. Это свидетельствует о спонтанной мутации фактора V у пациента С. На фоне рецидивирующей ТЭЛА развивается вторичная легочная гипертензия, при которой наблюдается повреждение эндотелия. Освобождение хемотаксических агентов из поврежденного эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. Секретция локально активированных вазоконстрикторов способствует развитию тромбоза, трансформируя легочное сосудистое русло из обычного антикоагулянтного состояния в прокоагулянтное. В результате образуется порочный круг, когда повреждение эндотелия прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации. Легочная гипертензия сопровождается гиперкоагуляцией и снижением фибринолитического потенциала. При этом также показаны антикоагулянты. Варфарин – самый используемый в мире непрямодействующий антикоагулянт. Этот препа-

рат оказывает антикоагулянтный эффект посредством вмешательства в циклическое преобразование витамина K и его 2,3-эпоксида. В результате в печени образуются частично декарбоксилированные, иммунологически определяемые, но биологически неактивные факторы свертывания. Наряду с этим препарат угнетает карбоксилирование регуляторных антикоагулянтных протеинов C и S и при их врожденном дефиците может оказывать парадоксальное прокоагулянтное действие. У пациента С. на фоне приема варфарина развилось тяжелое осложнение, так называемый варфаринный некроз кожи. Это осложнение обусловлено распространенным тромбозом венул и капилляров подкожной клетчатки. Варфаринные некрозы встречаются при дефиците протеинов C и S. Вследствие нарушения синтеза витамин-K-зависимых факторов, к которым относится и протеин C, его уровень снижается существенно раньше, чем уровень протромбина. В случае врожденного дефицита протеина C его уровень может снижаться ниже критического, при котором утрачивается антикоагулянтная защита микрососудов. Кроме того, пациент С. страдал патологией желудочно-кишечного тракта, при которой, вероятно, фармакодинамика и фармакокинетика непрямого антикоагулянта были существенно изменены. Не исключается наличие генетического полиморфизма у больного в отношении метаболизма варфарина. Лечение больных, которым требуется постоянная антикоагулянтная терапия, крайне проблематично. Пациенту С. был отменен варфарин и назначены прямые антикоагулянты на неопределенно долгий срок.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость шире внедрять в клиническую практику молекулярно-генетическое тестирование не только при постановке основных диагнозов, но и при подборе лекарственных препаратов. Именно фармакогенетический подход может стать одним из ключей к индивидуализации лекарственной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson P.J.* Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anti-coagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 1004–1008.
2. *Koster T, Rosendaal F.R, de Ronde H, Briefer E, Vandenbroucke J.P., Bertina R.M.* Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia. Study. *Lancet* 1993; 342: 1503–1506.
3. *Rees D. C., Cox M., Clegg J. B.* World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133–1134.
4. *Ridker P.M., Miletich J.P., Hennekens C.H., Buring J.E.* Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997; 277: 1305–1307.
5. *Svensson P.J., Dahlbäck B.* Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 517–522.

Материал поступил в редакцию 12.10.2014