

УДК 616.151 5: 575. 224. 22

ТРОМБОФИЛИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ МУТАЦИЕЙ ГЕНОВ (PAI-1, MTHFR)

Толеуова А.С., Тайжанова Д.Ж., Гусейнова З.К., Жексембаева С.О.

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда,

e-mail: aliyatoleuova@yahoo.com

Проведены описание и анализ клинического случая: тромбофилии у больного, поступившего в стационар с клиникой желудочно-кишечного кровотечения. В ходе обсуждения были рассмотрены современные подходы в лечении такого рода больных.

Ключевые слова: тромбофилия, мутация, ген, ингибитор активации плазминогена, фибринолиз, гомоцистеин

THROMBOPHILIC CONDITION, DETERMINED BY THE GENE MUTATION (PAI-1, MTHFR)

Toleuova A.S., Taizhanova D.Z., Guseinova Z.K., Zhexembayeva S.O.

Karaganda State Medical University, Karaganda, e-mail: aliyatoleuova@yahoo.com

We have made description and analysis of the case study: patient with thrombophilic condition. He had hospitalized in clinics with the bleeding from the gastro-intestinal system. During the discussion we gave decryption of the contemporary treatment of patients with that pathology.

Keywords: thrombophilia, mutation, gene, plasminogen activation inhibitor, plasminogen, fibrinolysis, homocystein

Тромбофилическое состояние это многочисленные нарушения в системе гемостаза, которые обуславливают повышенную склонность к развитию тромбозов кровеносных сосудов различного калибра и локализации [1]. Клиническому проявлению тромбоза предшествует состояние, характеризующееся повышенным риском развития неконтролируемого патологического тромбообразования [2]. Наличие тромбофилии не означает фатальной неизбежности развития тромбоза, однако значительная часть лиц с таким состоянием испытывает в течение жизни те или иные тромботические проявления и их осложнения в виде острого инфаркта миокарда, ишемии мозга, тромбозов вен и артерий и т.д.

В 1965 г. О. Эгберг впервые описал норвежскую семью, в которой склонность к венозным тромбозам наблюдалась на протяжении нескольких поколений. В этой семье тромботические явления были отмечены в молодом возрасте. Изучение крови больных позволило обнаружить выраженное уменьшение (на 40–50%) антитромбина III. Позднее Г. Шаш в своих исследованиях показал возможность различных форм дефекта антитромбина III, который встречается довольно часто. У людей с повторными тромбозами его выявляли в 5–7%. Среди здоровых лиц его выявляют у 1 на 5000 обследованных.

Состояние тромбофилии изучается достаточно интенсивно во многих клиниках мира. В настоящее время обнаружены дефекты в генах следующих факторов свер-

тывания крови, приводящие к наследственным тромбофилиям:

1. Антитромбин III (полное отсутствие или изменение количества).
2. Протеин С (полное отсутствие или изменение количества).
3. Протеин S.
4. Кофактор гепарина II.
5. Фибриноген.
6. Плазминоген.
7. Активатор плазминогена (t-PA).
8. Фактор Хакемана.
9. Факторы тромбоцитов.
10. Простаглицлин.
11. APC-резистентность фактора V.
12. Гомоцистеинемия.

Описание случая

Больной Анатолий Васильевич, 1957 года рождения (56 лет), поступил в клинику 6 декабря 2012 года с признаками желудочно-кишечного кровотечения (черный стул, головокружение). Помимо этого больной предъявлял жалобы на головные боли, сердцебиение, слабость.

Из анамнеза: в апреле 2011 перенес острый инфаркт миокарда, было сделано стентирование передней нисходящей артерии. Из лекарств, принимает зилт постоянно. Хартил, конкор периодически. В июне 2011 г. В связи с потерей сознания, вызвал уч. терапевта, был консультирован невропатологом на дому, лечился сосудистыми препаратами. При обследовании на МРТ головного мозга выявлено ОНМК в лобно-теменной области справа. В октябре 2011 г. обследовался в г. Барнаул, Российской Федерации.

Из обследования в гематологическом центре г. Барнаул (РФ)

Ген метилентгидрофолат редуказы (MTHFR) C677 – T	Гетерозигота
Ген метилентгидрофолат редуказы (MTHFR) A 1298 – C (E429A)	–
Ген V фактора (F V) G1691 – A (Лейденовская – Arg506Gln)	Норма
Ген протромбина (F II) G 20210 – A	Норма
Ген гликопротеина IIIa ($\beta 3$ – интегрин) 1565 T > C (L33P)	–
Ген метионин-синтетазы редуказы (MTRR) A66– G (122M)	–
Ген гликопротеина (VLA-2 receptor) ITGA2: 807 C > T (F224F)	
Ген метионин-синтетазы (MTR) A2756– G (D 919G)	–
Ген снижающий концентрацию фолатов (RFC1) G80– A	–
Ген ACE (ангиотензинпревращающий фермент (I/D))	–
Ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) 4G/5G	гомозигота
Ген фактор I (F I), фибриноген, β субъединица F I? FGB:455 G > A	Норма
Антитела к кардиолипину	Отр.
Антитела к $\beta 2$ - GP-1	Отр.
Уровень гомоцистеина в крови, мкмоль/л	13,1

Заключение. Тромбофилическое состояние, обусловленное гомозиготной мутацией гена, ответственного за синтез PAI-1 и гетерозиготной мутацией гена MTHFR (C677 – T).

Больной неоднократно получает стационарное и амбулаторное лечение, при этом постоянно получает антикоагулянты и дезагреганты. Настоящее ухудшение состояния наступило 6.12.12 г., у больного появляется клиника желудочно-кишечного кровотечения в связи с чем, больной был госпитализирован в хирургическое отделение.

Объективно: состояние пациента средней степени тяжести. Кожные покровы обычной окраски. ЧДД-20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс – 100 в минуту. АД-120 и 80 мм рт. ст.

Язык суховат, обложен бурым налетом. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастриальной области. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не увеличена. Перитонеальных симптомов нет. Кал черного цвета.

Обследования: В общем анализе крови от 06.12.12 г.: Нв 157 г/л., эритроциты $5,2 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $9,4 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 26 мм/ч.

В общем анализе мочи от 06.12.12 г.: цвет-св/ж., мутн, реак.-кисл., уд. вес – 1020, белок, сахар – отрицательный, лейкоциты – 2–3 в поле зрения, эпителий – 5–7 в поле зрения.

Коагулограмма от 06.12.12 г.: П.Т.И. – 81 %, фибриноген – 3,8 г/л.

Биохимический анализ крови от 06.12.12 г.: белок – 72 г/л, мочевины – 5,7 ммоль/л, креа-

тинин – 65 ммоль/л, калий – 6,0 ммоль/л, натрий – 144 ммоль/л, АлаТ – 38 мккат/л, АсаТ – 32 мккат/л, билирубин – 15–4 мкмоль/л.

Группа крови: O (I), резус-фактор + .

ЭКГ – ритм синусовый, правильный. ЧСС 75 в минуту, горизонтальная электрическая ось сердца. Рубцовые изменения по передней стенке левого желудочка.

ФГДС от 6.12.12 г.: Заключение: язва желудка в стадии обострения с кровотечением.

На фоне проводимого лечения, состояние больного улучшилось, признаков продолжающегося кровотечения нет. На контрольной ФГДС от 14.12.12 г. – язва желудка в стадии рубцевания. Больной выписывается в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание.

Обсуждение. В данном случае больному на догоспитальном этапе были назначены следующие антикоагулянты и дезагреганты: зилт 75 мг – 1 раз в день, тромбо-АСС – 100 мг на ночь. После чего, больной поступает в хирургическое отделение с клиникой желудочно-кишечного кровотечения, где требуется лечение гемостатиками, при этом, необходимо было учитывать его основную диагноз.

Ген PAI-1 4G/5G является ингибитором активатора плазминогена 1 типа и компонентом фибринолитической системы крови, играет важную роль в стабилизации фибрина, ремоделировании сосудов, клеточной миграции. PAI связывается с тканевым активатором плазминогена и ингибирует активность плазминогена, что снижает фибринолиз.

Повышение ингибитора активатора плазминогена увеличивает риск коронарного синдрома и инфаркта миокарда. У женщин с такой мутацией повышается риск осложнений беременности. У мужчин в 5 раз повышается риск коронарного тромбоза, при патологии коронарных сосудов с развитием внезапной смерти.

Согласно литературным данным, терапию и профилактику гипофибринолиза нужно проводить с использованием малых доз низкомолекулярного гепарина в соответствии с установленным риском вторичных тромбозмболических осложнений. Известно так же, что ослабление фибринолиза низко чувствительно к терапии антиагрегантами. Пациентам с мутантным носительством для профилактики показана также антиоксидантная терапия и необходимо соблюдение питьевого режима.

Мутация гена MTHFR имеет две разновидности гена MTHFR. Наиболее изученной является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677, заменен на тимидин (Т). Такой полиморфизм MTHFR обозначается как мутация С677Т. Наличие такой мутации сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови.

Фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) является донатором метильной группы для превращения гомоцистеина в метионин в присутствии кофакторов – пиридоксина (вит В₆) и цианкобаламина (вит В₁₂), и, как субстрата, фолиевой кислоты. Активность фермента при мутации генов снижается, нарушается метаболический путь превращения гомоцистеина и его содержание в плазме увеличивается.

Гипергомоцистеинемия может вызвать поражение эндотелия из-за нарушения окислительно-восстановительных реакций, повышения уровня свободных радикалов и снижения уровня оксида азота за счет влияния на активацию коагуляционных факторов (тканевого фактора и фактора XII) и/или ингибиторов свертывания крови.

Международный консенсусом специалистов по тромбофилиям (ноябрь 2001 г., Атланта, штат Джорджия) были приняты рекомендации по назначению витаминов группы В пациентам с гипергомоцистеинемиями, артериальными и венозными тромбозами. Была показана первичная профилактика при уровне гомоцистеина в плазме выше 14 ммоль/л, а вторичная – при его

уровне выше 11 ммоль/л. Начальная доза фолиевой кислоты 400–800 мг/сут. Такая доза позволяет достигнуть целевых значений гомоцистеин в плазме у большинства пациентов.

Некоторым пациентам, однако, требуются более высокие дозы. В таких случаях рекомендуется постепенное увеличение дозы фолиевой кислоты до 8–10 мг/сут под контролем уровня гомоцистеина в плазме. Уровень гомоцистеина определяется 1 раз в 6–8 нед. [5]. Однако следует иметь в виду, что монотерапия фолиевой кислотой может быть эффективной только в случае, если отсутствует исходно дефицит витаминов В6 и В12. В таких случаях комбинация фолиевой кислоты с витаминами В6 и В12 является обязательной для достижения целевых значений гомоцистеина плазмы.

Обычно цианкобаламин вводят внутримышечно. Внутримышечное введение цианкобаламина начинают с дозы 100 мкг/сут в течение 1 нед. Затем частоту инъекций можно уменьшить. За первые 6 нед. больному нужно ввести в общей сложности до 2000 мкг цианкобаламина. После этого можно перейти на поддерживающее лечение – 100 мкг цианкобаламина 1 раз в месяц. Поддерживающая терапия должна проводиться пожизненно.

Если внутримышечное введение по каким-либо причинам противопоказано препарат назначают внутрь в дозе 300–1000 мкг/сут. Это лечение, требует постоянного наблюдения во избежание рецидивов [3]. Терапия пиридоксином проводится в дозе 30 мг/сут. Иногда, в ряде случаев, могут потребоваться более высокие дозы – до 100 мг/сут. [3, 4].

Назначение фолиевой кислоты метионина или бетаина приводит к улучшению состояния у некоторых больных с гипергомоцистеинемией, вызванного мутацией гена С667Т MTHFR [3]. Однако часть больных оказываются резистентными к терапии пиридоксином, фолиевой кислотой или витамином В12. Такая резистентность может возникать как от типа генетического дефекта, приведшего к возникновению гипергомоцистеинемии так и от применения неадекватных доз фолиевой кислоты.

Многим пациентам с гипергомоцистеинемией требуются достаточно высокие дозы фолиевой кислоты – 8–10 мг/сут, которые в клинической практике не всегда назначаются лечащими врачами [5].

Следует также помнить, что такие факторы, как курение, почечная недостаточность, псориаз, неопластический процесс, системные болезни и использование некоторых лекарственных средств (оральные контрацептивы, противотуберкулезные препараты, цитостатики, азотистая окись, никотиновая кислота, тиазидные диуретики), способствуют поддержанию гомоцистеина на высоком уровне и ухудшают результаты лечения [5]. Контроль адекватности терапии проводится 1 раз в 6–8 нед. по гомоцистеину плазмы. Оптимальным является уровень гомоцистеина ≤ 10 ммоль/л [5].

Выводы

Таким образом, если принимать во внимание тот факт, что ослабление фибринолиза низко чувствительно к терапии антиагрегантами, то эффект от терапии дезагрегантами, проводившейся на догоспитальном этапе нашему больному, был несколько сомнительным.

Учитывая гипергомоцистеинемию, связанную с мутацией гена MTHFR в лечение больного на догоспитальном этапе необходимо было включить терапию комбинацией фолиевой кислоты с витаминами В 6 и В12 до достижения уровня гомоцистеина ≤ 10 ммоль/л в крови.

Список литературы

1. Капустин С.И. Наследственная тромбофилия, как полигенная патология // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 2 (26). – С. 24–34.
2. Папаян Л.П. Современное представление о механизме регуляции свертывания крови. Тромбоз, гемостаз и реология. – 2004. – № 2. – С. 7–11.
3. Фаучи Э., Браунвальд Ю., Иссельбахер К. и др. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. – М.: Практика, 2002. – С. 577.
4. Schnyder G., Roffi M., Flammer Y. et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2002; 288:973–979.
5. Willems H.P., den Heijer M., Bos G.M. VITRO: The vitamins and Thrombosis Trial. Semin Thromb Hemost. (US) 2000; 26:3:297–304.