

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ВРОЖДЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Е. В. Гуськова, А. Л. Комаров, Е. П. Панченко

НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Больной М., 41 лет, строитель, поступил в Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова в марте 2013 г. с жалобами на одышку без четкой связи с физическими нагрузками, повышение АД максимально до 140/100 мм рт. ст.; диспепсические явления в виде постоянной тошноты, иногда рвоты после приема пищи. Из анамнеза известно, что в сентябре 2004 г., возрасте 32 лет, впервые в жизни появились клинические симптомы, не позволяющие исключить «острый живот». При диагностической лапароскопии были обнаружены микроабсцессы селезенки, локальный серозно-фибринозный перитонит и выполнена спленэктомия с резекцией хвоста поджелудочной железы. При гистологическом исследовании интраоперационных препаратов был выявлен тромбоз селезеночной вены. В последующем

отмечалось непрерывно-рецидивирующее течение панкреатита с частыми периодами обострения до двух раз в год. По результатам МСКТ органов брюшной полости, выполненном в августе 2010 г., определялось образование в области хвоста поджелудочной железы размерами 44 x 55 мм, трактованное как киста. Данные МСКТ представлены на *рисунке 1*.

Через четыре года, в мае 2008 г., в возрасте 36 лет, без предшествующей клиники стенокардии перенес распространенный инфаркт миокарда передней и боковой локализации, осложнившийся развитием аневризмы левого желудочка с формированием пристеночного тромба. С этого времени принимал варфарин 5 мг/сут (без достижения целевых значений МНО) и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг/сут. В июне 2008 г. по данным ультразвукового исследования сердца: тромб в полости левого желудочка не визуализировался, тем не менее пациент продолжал неконтролируемый прием варфарина. В сентябре 2008 г. в областной больнице проведена коронароангиография, по данным которой гемодинамически значимых изменений в коронарных артериях не зарегистрировано. Начиная с февраля 2009 г. и последующие 5 лет у больного отмечались эпизоды немотивированной слабости, боли давящего характера за грудиной с иррадиацией к углу левой лопатки, сопровождающиеся снижением АД до 90/60 мм рт. ст. и чувством нехватки воздуха, которые служили причиной неоднократных госпитализаций и расценивались как повторные интрамуральные инфаркты ми-

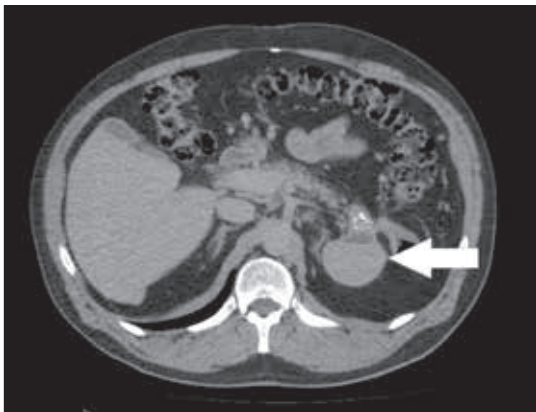
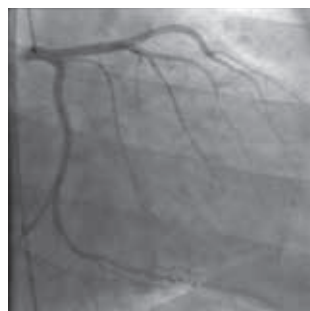


Рисунок 1. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии больного М. от 08.2010 (стрелкой указано образование в области хвоста поджелудочной железы)

окарда. В марте 2012 г. проводилась повторная коронароангиография, по результатам которой также не выявили атеросклеротического поражения коронарных артерий (рис. 2).

В марте 2013 г. пациент поступил в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова для уточнения природы перенесенных тромботических осложнений в артериальном и венозном бассейнах. Учитывая возникновение тромботических осложнений в молодом возрасте и отсутствие коронарного атеросклероза, был произведен поиск полиморфизмов генов, контролирующих белки системы гемостаза (табл. 1). У пациента были выявлены протромботические мутации: гомозиготное носительство полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа PAI-1 –645 4G/4G и полиморфизмы в генах, контролирующих обмен фолиевой кислоты: гетерозиготное носительство полиморфизмов генов метилен-тетрагидрофолат редуктазы MTHFR 677C/T, 1298A/C, метионин синтазы-редуктазы MTRR 66G/A.

В анализах крови общий холестерин составил 6,45 ммоль/л, отмечено повышение липопротеидов низкой плотности до 4,48 ммоль/л и значительно повышенный уровень липопротеида А до 92 мг/дл. Д-димер, отражающий активацию свертывающей системы крови и усиление процессов фибринообразования, был увеличен до 1,25 мкг/мл. Уровень гомоцистеина в пределах нормы.



Левая коронарная артерия



Правая коронарная артерия

Рисунок 2. Результаты коронароангиографии больного М. от 16.03.2012

Кроме того, на момент госпитализации, обращало на себя внимание пятикратное повышение активности АЛТ, АСТ и восьмикратное повышение активности ГГТП, что трактовалось врачами как следствие злоупотребления алкоголем накануне поступления в институт, тем более что уровни АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ нормализовались в течение недели пребывания в стационаре (табл. 2).

На ЭКГ при поступлении синусовый ритм, отмечались признаки очагово-рубцового поражения миокарда передней и боковой локализации (рис. 3).

По данным рентгенографии органов грудной клетки было обнаружено увеличение левых отделов сердца и правого предсердия, КТИ 54%; уплотнение аорты.

Ультразвуковое дуплексное ангиосканирование каротидного бассейна обнаружило лишь утолщение комплекса интима-медиа, атеросклеротических бляшек выявлено не было.

По данным эхокардиографии, тромб в полости левого желудочка не определялся, корень аорты – 3,3 см, объем левого предсердия 84 мл; фракция выброса левого желудочка 45–48% (по Симпсону), конечно-диастолический объем левого желудочка 220 мл, конечно-диастолический размер левого желудочка 6,6 см, конечно-систолический размер левого желудочка 4,7 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,1 см, толщина задней стенки левого желудочка 0,9–1,0 см; снижение локальной сократительной способности миокарда левого желудочка по передней и передне-перегородочной стенкам с переходом на верхушечные сегменты нижней и боковой стенок с формированием аневризмы верхушки; признаков повышения систолического давления в легочной артерии нет.

Семейный анамнез указывал, что мать умерла в возрасте 61 года от инфаркта миокарда,

Таблица 1.

Результаты молекулярно-генетического исследования больного М.

Полиморфизм	Генотип
F V: (фактор свертывания крови V, лейденовская мутация) G1691A	G/G
F II: (фактор свертывания крови II, протромбин) G20210A	G/G
PAI-1: (ингибитор активатора плазминогена 1 типа) 5G (-675)4G	4G/4G
MTHFR: (5,10-метилентетрагидрофолат редуктаза) C677T	C/T
MTHFR: (5,10-метилентетрагидрофолат редуктаза) A1298C	A/C
MTRR: (метионин-синтетаза-редуктаза) A66G	A/G
MTR: (метионин синтетаза) A2756G	A/A

Таблица 2.

Результаты клинического анализа крови больного М. от 05.03.2013 и 12.03.2013

Показатель	Содержание	Норма
Д-димер	1,25 мкг/мл	0–0,5 мкг/мл
Гомоцистеин	13,03	0–30 мг/дл
Общий холестерин	6,45 ммоль/л	3,5–5,2 ммоль/л
ЛПНП-холестерин	4,48 ммоль/л	0,08–4,00 ммоль/л
ЛПВП-холестерин	1,19 ммоль/л	0,09–1,89 ммоль/л
Липопротеид А	92 мг/дл	0–30 мг/мл
АЛТ	204 Ед/л через неделю 38,0 Ед/л	3,0–40,0 Ед/л
АСТ	148 Ед/л через неделю 19,0 Ед/л	3,0–34,0 Ед/л
ГГТ	451 Ед/л через неделю 143,0 Ед/л	10,0–64,0 Ед/л
ЛДГ	311 Ед/л через неделю 240,0 Ед/л	218,0–435,0 Ед/л

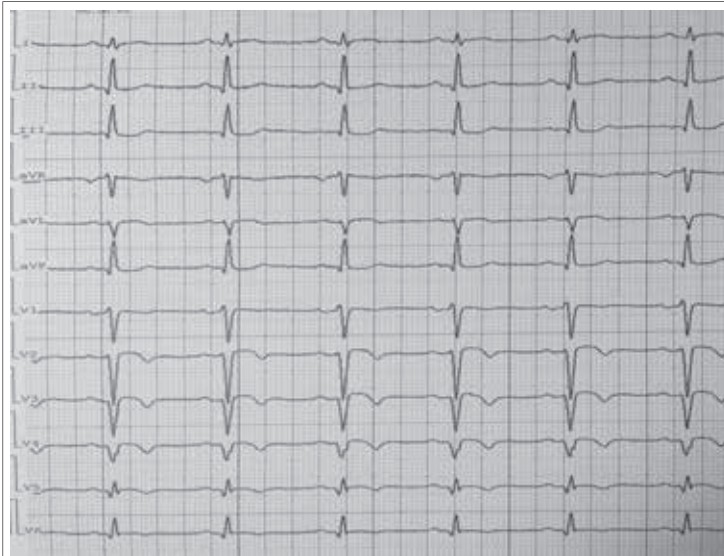


Рисунок 3. Электрокардиограмма больного М. от 04.03.2013

с молодости отмечалось непрерывно рецидивирующее течение хронического панкреатита с частыми обострениями; об отце сведения отсутствуют.

Что же могло послужить основной причиной столь ранней манифестации артериального и венозного тромбоза? С развитием методов визуализации коронарных артерий стали выявляться случаи возникновения инфаркта миокарда при отсутствии стенозирующего атеросклероза в коронарном бассейне. Так,

по данным польского регистра, у 2,9% больных из 972 пациентов, госпитализированных за период с 2003 по 2008 гг. с острым инфарктом миокарда, по коронарографии отсутствовали гемодинамически значимые поражения коронарных артерий [1]. При этом логичной выглядит гипотеза о том, что в случаях отсутствия коронарного атеросклероза процессы тромбообразования играют немаловажную роль в патогенезе развития инфаркта миокарда. Среди возможных причин развития тромбозов у нашего пациента можно рассматривать роль врожденной тромбофилии и другие факторы риска, такие как нарушение обмена гомоцистеина и гиперлиппротеидемия А.

РАI-1 и гомоцистеин

Правомочно предположение, что носительство полиморфизмов в генах контролирующих синтез белков системы гемостаза и обмен фолиевой кислоты может сказаться на частоте тромботических осложнений. Роль гипергомоцистеинемии как одного из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний продолжает обсуждаться. Так, в метаанализе Humphrey L. L. и соавт., проведенном с 1966 по 2006 г. было показано, что увеличение содержания гомоцистеина в плазме крови на 5 мкмоль/л увеличивает риск развития ишемической болезни сердца на 20%, независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [2].

По данным многочисленных исследований и метаанализов, хорошо изучено влияние различных аллельных вариантов генов фолатного обмена, а именно метилентетрагидрофолат редуктазы MTHFR C677T, A1298C, метионин синтазы-редуктазы MTRR A66G на метаболизм гомоцистеина и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее в различных работах было продемонстрировано, что носительство аллельного варианта MTHFR C677T ассоциировано с повышением уровня гомоцистеина плазмы крови и увели-

чивает риск развития ишемической болезни сердца, однако влияние генотипа MTHFR 677 TT на концентрацию гомоцистеина обычно проявляется в условиях сниженного уровня фолиевой кислоты плазмы крови [4, 5].

В исследовании Шахматовой О. О. и соавт., проведенном в 2010 г. на 506 больных со стабильной ИБС, впервые показано, что носительство генотипа метионинсинтазы-редуктазы MTRR AA является наиболее значимым фактором, оказывающим влияние на концентрацию гомоцистеина [4]. Сходные результаты были получены Gu ant-Rodriguez R. и соавт. в исследовании, выполненном на французской популяции: носительство аллеля А полиморфизма MTRR A66G ассоциируется с гипергомоцистеинемией и является единственным независимым предиктором развития ишемической болезни сердца, в то время как носительство полиморфизма MTHFR A1298C, напротив, играет протективную роль [3]. В той же работе было показано, что концентрация гомоцистеина более 15,2 мкмоль/л достоверно ассоциируется с большей частотой сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, подвергнутых плановому ЧКВ. Восполнение суточной потребности в фолиевой кислоте, витаминах группы В уменьшает как риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и потребность в реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС [4, 6].

Ингибитор активатора плазминогена (РАI-1) представляет собой ингибитор сериновых протеиназ, и его повышение в плазме крови может быть причиной снижения фибринолитической активности и усиления процессов тромбообразования [7]. Повышение активности РАI-1 часто встречается у пациентов с ИБС и, по данным проспективных исследований, ассоциируется с риском развития ИМ [8–10]. Носительство аллеля 4G гена РАI-1 ассоциируется с высокой активностью РАI-1 в плазме крови. Имеются данные о том, что распространенность аллеля 4G значительно выше у пациентов с риском ИМ в возрасте до 45 лет, чем у людей такого же возраста из общей популяции.

В нашем клиническом примере пациент М. является гетерозиготным носителем полиморфизмов метилен-тетрагидрофолат редуктазы МТНFR 677С/Т, 1298А/С и метионин синтазы-редуктазы МТRR 66G/A, однако уровень гомоцистеина в пределах нормальных значений. Кроме того, гомозиготное носительство полиморфизма PAI-1 –645 4G/4G также могло способствовать развитию тромботических осложнений.

Липопротеид а

В настоящее время липопротеид а (ЛП (а)) рассматривается как один из маркеров сердечно-сосудистого риска [11]. Согласно данным метаанализа Danesh J. и соавт. повышение содержания ЛП (а) более 25–30 мг/дл вне зависимости от других факторов увеличивает риск ИБС в 1,7 раза [12].

Установлено, что повышенное содержание ЛП (а) коррелирует с риском развития инфаркта миокарда у пациентов без гемодинамически значимых изменений коронарного бассейна и риском развития повторных ИМ. Возможно, это связано со структурной гомологией апобелка апо (а), присутствующего в частице ЛП (а), и плазминогена. В экспериментах *in vitro* показано, что Апобелок апо (а) способен подавлять фибринолиз, повышая синтез ингибитора активатора плазминогена 1-го типа эндотелием [7].

Таким образом, у нашего пациента М. был обнаружен гомозиготный полиморфизм 4G/4G гена PAI-1, повышенное содержание ЛП (а) и носительство полиморфизмов генов, контролирующих фолатный цикл, что может быть причиной имевших место тромботических осложнений.

Наличие тромба в полости левого желудочка является показанием для терапии антагонистами витамина К с целью профилактики тромбоэмболических осложнений в течение как минимум 3 мес. [15, 16]. У больных с тромбозом левого желудочка, перенесшим ИМ, терапию АВК следует сочетать с двойной антитромбоцитар-

ной терапией [17]. Недавние исследования показали, что частота развития тромбоза в полости левого желудочка составляет около 15% у пациентов с передним инфарктом миокарда [28, 29] и увеличивается до 27% при снижении фракции выброса левого желудочка менее 40% [30].

Эффективность антикоагулянтной терапии была подтверждена Vaitkus P.T. и соавт. в метаанализе 11 исследований, объединившем 856 пациентов с трансмуральным ИМ [30]. Назначение антагонистов витамина К совместно с АСК уменьшало относительный риск формирования тромба в полости левого желудочка (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,20–0,52) и риск системных эмболий (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,04–0,52). Стоит отметить, что частота системных эмболий регистрировалась достоверно больше в группе пациентов с тромбозом полости левого желудочка, чем в группе пациентов без тромбоза (ОШ 5,45; 95% ДИ 3,02–9,83).

В нашем случае, с учетом наличия у больного значимой систолической дисфункции миокарда левого желудочка, обширной рубцовой зоны по передней поверхности сердца, аневризмы левого желудочка с тромбозом в течение 1 мес. после ИМ, носительства протромботических полиморфизмов, а также относительно низком риске кровотечений, возможно продолжение терапии антагонистами витамина К на неопределенно долгое время [15]. В качестве АВК был выбран варфарин.

Лечение варфарином

Подбор оптимальной дозы варфарина остается непростой задачей для практикующего врача. В качестве стартовой дозы варфарина целесообразно использовать 5–7,5 мг в течение первых двух суток с дальнейшим титрованием дозы для достижения целевого уровня МНО. Во время подбора дозы контроль МНО осуществляется 1 раз в 2–3 дня. После получения двух последовательных взятых результатов МНО, близких к целевому диапазону, доза варфарина считается подобранной, и в дальней-

шем контроль МНО может осуществляться 1 раз в месяц. Перед назначением варфарина необходимо оценить наличие противопоказаний. Абсолютными противопоказаниями к назначению варфарина являются аллергия на препарат, геморрагический инсульт в анамнезе, активное кровотечение, тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 тыс.). Все остальные состояния являются относительными противопоказаниями и выбор осуществляется на основании индивидуального соотношения пользы и риска кровотечений. Перед назначением варфарина необходимо уточнить наличие геморрагических осложнений в анамнезе и провести обследование, направленное на поиск потенциальных источников кровотечения [18].

Варфарин является лекарством, для которого характерны межиндивидуальные различия в антикоагуляционном ответе, обусловленные рядом факторов: диета, лекарственное взаимодействие, соматическое состояние пациента, возраст, а также генетические особенности, определяющие фармакокинетику и фармакодинамику препарата [19].

Известны алгоритмы расчета дозы варфарина, основанные на результатах генотипирования и других факторах, влияющих на подбор дозы варфарина. Варфарин метаболизируется преимущественно изоформой CYP2C9 системы цитохрома P450. Носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 ассоциируется со снижением метаболической активности цитохрома CYP2C9, увеличивая концентрацию варфарина, тем самым повышая риск геморрагических осложнений [20, 21]. Вторым по значимости полиморфизмом является locus, кодирующий первую субъединицу белкового комплекса – витамин К-эпоксид редуктазы (VKORC1). Варфарин подавляет регенерацию восстановленной формы витамина К, ингибируя витамин К-эпоксид редуктазу. Носителям мутантных аллелей требуется меньшая поддерживающая доза варфарина, при этом частота кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции у них выше.

Результаты отечественного исследования ВАРФАГЕН показали, что частота полиморфизмов генов, определяющих повышенную чувствительность к варфарину (AA VKORC1, CYP2C9 *2/*2, CYP2C9*3/*3, CYP2C9*2/*3), составляет 18,9% в российской популяции. Носительство вышеперечисленных полиморфизмов увеличивает риск развития кровотечений. Подбор дозы варфарина на основании генотипирования, по сравнению со стандартным алгоритмом, способствует уменьшению количества дней, требующихся для подбора индивидуальной дозы варфарина, и уменьшению частоты кровотечений, но не является рутинным в повседневной практике.

Нельзя не оставить без внимания результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с использованием ривароксабана ATLAS ACS 2-TIMI [13] 51 у пациентов, недавно перенесших ОКС. Добавление ривароксабана к стандартной антитромбоцитарной терапии АСК или АСК + тиенопиридин существенно снижает как показатель кардиоваскулярной смерти, так и частоту смерти от всех причин, однако увеличивает частоту встречаемости клинически значимых, но не фатальных кровотечений. При этом частота кровотечений была дозозависимой и повышалась пропорционально дозе препарата: относительный риск (ОР) кровотечений составил 2,21; 3,35; 3,60 и 5,06 для доз 5, 10, 15 и 20 мг/сут соответственно ($p < 0,0001$). В данном случае назначение ривароксабана является нецелесообразным в виду отсутствия исследований о назначении пероральных антикоагулянтов у пациентов с врожденными тромбофилиями и умеренной систолической дисфункцией миокарда левого желудочка.

К сожалению, очень сложно добиться значительного понижения уровня ЛП (а). Традиционные подходы, такие как физические нагрузки, уменьшение потребляемых калорий, применение статинов, направленное на снижение, в первую очередь, уровня ЛПНП-холестерина, но не на ЛП (а). Из известных

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



www.warfarin.ru 18+

- Калькулятор CHA2DS2-VASc On-line
- Калькулятор HAS-BLED On-line
- Калькулятор расчёта дозы Варфарина On-line
- Вопросы-ответы специалиста
- Памятка для пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию
- Анонсы Антитромботических школ компании «Такеда»



Сокращённая информация по медицинскому применению:

Показания к применению: лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда, профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика проходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепными кровоизлияниями. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки желателно в одно и то же время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной почечной недостаточности, мутации гена, кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромботического белка C или S действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель. **Побочное действие:** кровотечения; анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: эозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уrolитиаз, тубулярный некроз. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru, www.warfarin.ru.
Варфарин Никомед: рег. уд. № П N013469/01. Информация для специалистов здравоохранения, дата выпуска рекламы: декабрь 2013.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

реклама

липотропных препаратов лишь высокие дозы никотиновой кислоты приводили к снижению ЛП (а) на 20–30%, при этом комбинация статинов с ниацином изучалась в небольшом количестве работ. Так, в работе Ежова М. С., в метаанализе из 11 рандомизированных исследований, включающем 2682 человека из активной группы и 3934 человека из группы контроля, показано, что назначение ниацина 1–3 г/сут уменьшает как содержание атерогенных фракций холестерина, так и риск больших коронарных событий на 25% (95% ДИ: 13–35%), инсульта на 26% (8–14%) и сердечно-сосудистых событий на 27% [23–25].

Положительные эффекты никотиновой кислоты отмечены в относительно небольших испытаниях с суррогатными конечными точками, не предназначенных для оценки действия на исходы заболевания. Так, исследование AIM-HIGH, проведенное с использованием никотиновой кислоты длительного высвобождения в высокой дозе как дополнения к терапии статинами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, повышенными триглицеридами и низким уровнем ХС-ЛПНП, было преждевременно остановлено за 18 мес. до запланированного срока, т.к. в этой популяции пациентов отмечено необъяснимое увеличение количества ишемических инсультов [26].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов назначение никотиновой кислоты показано при уровне ЛП (а) более 50 мг/дл с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений [23]. Тем не менее, учитывая анамнестические данные о наличии панкреатита у нашего пациента, возможно повреждение слизистой оболочки желудка и увеличение риска развития геморрагических осложнений, при сопутствующей терапии АСК и АВК. Поэтому от назначения никотиновой кислоты в нашем случае решено воздержаться. С целью нормализации уровня ЛП (а) возможно проведение экстракорпоральных методов лечения (ЛП (а)-аферез) при повышении ЛП (а) более 60 мг/дл у больных с ИБС, особенно в со-

четании с рефрактерной к терапии гиперхолестеринемией (класс доказательности IIa C) [14]. Однако проведение ЛП (а)-афереза является дорогостоящим и используется в весьма ограниченном числе лечебных учреждений.

Таким образом, нашему пациенту необходимо продолжение терапии, направленной на устранение симптомов и замедление прогрессирования сердечной недостаточности. Рекомендован прием и-АПФ, бета-блокаторов, статинов. Также больному требуется строгий контроль уровня общего холестерина и ЛПНП с последующей коррекцией дозы статинов. При сохранении высокого уровня ЛП (а), развитии повторных ишемических эпизодов возможно рассмотреть вопрос о назначении никотиновой кислоты. Хотелось бы отметить, что патогенетическим лечением, направленным на профилактику повторных тромботических осложнений, является продолжение терапии АСК и варфаринном под строгим контролем МНО.

Данный случай демонстрирует абсолютную необходимость назначения варфарина с целью профилактики тромботических осложнений у молодого пациента с врожденной тромбофилией.

Литература.

1. Patients with no significant lesions in coronary arteries and ST-segment elevation myocardial infarction have worse outcome than patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from PL-ACS Registry. *Kardiologia Polska*, 2010; 68 (11):1211–1217.
2. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. Department of Medical Informatics and Clinical Epidemiology, Public Health and Preventive Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, OR 97239–3098, USA. *Mayo Clin Proceedings*, 2008;83 (11):1203–12.
3. Guéant-Rodriguez RM, Juillié Y, Candito M, et al. Association of MTRRA66G polymorphism (but

- not of MTHFR C677T and A1298C, MTRR2756G, TCN C776G) with homocysteine and coronary artery disease in the French population. *Thromb Haemost*, 2005; 94 (3):510–515.
4. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Панченко Е.П. Нарушение обмена гомоцистеина как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: влияние на прогноз и возможности медикаментозной коррекции. *Кардиология*, 2010;1:42–50.
 5. Klerk M., Verhoef P., Clarke R. et al. and the MTHFR Studies Collaboration Group MTHFR 677C T Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*, 2002;288 (16):2023–2031.
 6. Joellyn M., Abraham, MD. The homocysteine hypothesis: Still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleveland clinic journal of medicine*, 2010;77 (12) (2011):911–918.
 7. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999:312–326.
 8. Данковцева Е.Н., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Полиморфизм генов факторов гемостаза у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2006;2:56–65.
 9. Krzysztof C., Tadeusz P., et al. 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with a risk of coronary artery disease, but only in younger people. *New Medicine*, 2003;3:65–68.
 10. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2011), 32:1769–1818.
 11. Рекомендации европейского общества кардиологов и европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2012.
 12. Danesh J., Collins R., Peto R. Lipoprotein (a) and Coronary Heart Disease Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation*, 2000. 102:1082–1085.
 13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al.// Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. *N Engl J Med.*, 2012, Jan 5. 366 (1):9–19.
 14. Национальные рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009;8 (6). Приложение 6:163–188.
 15. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2012; 33: 2569–2619.
 16. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141: e637S–e668S.
 17. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*, 2012;33:1635–1701.
 18. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. М.: Мед. информ. агентство, 2007. С. 144.
 19. Кропачева Е.С. Актуальные вопросы терапии Варфарином для практикующих врачей. *РМЖ*, 2012;20 (14):686–692.
 20. Allelic variants in the CYP2C9 and VKORC1 loci and interindividual variability in the anticoagulant dose effect of warfarin in Italians. P. Borgiani, C. Ciccacci, V. Forte, et al. *Pharmacogenomics*, 2007;8 (11):1545–1550.
 21. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. D. Herman, I. Locatelli, I. Grabnar, et al. *Pharmacogenomics J.*, 2005;5 (3):193–202.
 22. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting

with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2012;33:2569–2619.

23. Ежов М. В. Липопротеид (а) и его роль в развитии коронарных осложнений у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.06, 03.00.04. М., 2009.

24. Borge G, Nordestgaard, M, John Chapman et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal*, 2010;31:2844–2853.

25. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein (a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2004;24 (12):2219–2226.

26. The AIM-HIGH Study: How it Impacted Our Understanding of HDL Cholesterol in Cardiovascular Health. *Dartmouth undergraduate Journal of Science*, Accessed 4 November 2011:28–30.

27. Keren A, Goldberg S, Gottlieb S, et al.//Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*, 1990;154:790–800.

28. Osherov AB, Borovik-Raz M, Aronson D, et al.// Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J.*, 2009;157:1074–1080.

29. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, et al. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol.*, 2010;106:1197–1200.

30. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.*, 1993;22:1004–1009.