

глицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; 2) профилактика тромбоемболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, ангиопластика и стентирование коронарных артерий) у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гомозиготная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; 3) для применения у пациентов, которые ранее получали АСК и розувастатин в таких же дозах.

Эта ФК противопоказана и имеет ограничения в тех же клинических ситуациях, в которых не рекомендован прием АСК и розувастатина. Препарат выпускается в 3-х дозовых режимах — в виде капсул с модифицированным высвобождением, с кишечнорастворимой таблеткой, покрытой оболочкой, содержащей всегда 100 мг АСК с разными дозами розувастатина: 5 мг, 10 мг, 20 мг. Следует отметить, что препарат не предназначен для начального курса терапии, назначается после того, как дозировки

отдельных компонентов (АСК, розувастатин), входящих в состав препарата, тщательно подобраны для данного пациента. После подбора дозировок каждого из двух отдельных компонентов препаратов АСК и розувастатина, входящих в состав комбинированного препарата, переходят на лечение комбинированным препаратом в соответствующей подобранной дозировке. Рекомендованная доза препарата Розулип® АСА — 1 капсула/сут, ее следует принимать каждый день в одно и то же время вечером.

При необходимости в процессе лечения доза препарата может корректироваться, с учетом изменения концентрации липидов. После 4-х нед. терапии и/или при повышении дозы суммарно получаемого розувастатина необходим контроль показателей липидного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность и безопасность АСК и статинов подтверждены в ходе большого количества рандомизированных исследований. Назначение такой терапии больным с ССЗ, в первую очередь ИБС, и очень высоким риском для снижения частоты ИМ, инсульта, сосудистой смерти имеет самые высокие классы рекомендаций и доказанности. У этой категории пациентов использование ФК статинов и АСК (АСК + розувастатин) открывает новые возможности для повышения эффективности за счет лучшей приверженности терапии.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Редкий клинический случай болезни Хагемана у пациентки кардиологического отделения

Профессор В.А. Ахмедов¹, к.м.н. В.М. Шадевский¹, к.м.н. А.Н. Судакова¹, к.м.н. О.В. Гаус¹, С.О. Гудалов², А.В. Шустов²

¹ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

² БУЗОО «ККД», Омск

РЕЗЮМЕ

Болезнь Хагемана — крайне редкое нарушение гемостаза, характеризующееся значительным снижением активности плазменного фактора XII свертывания крови. Представленный клинический случай характеризует выявление данного редкого заболевания — болезни Хагемана у пациентки 58 лет с кардиальной патологией. Пациентка неоднократно поступала в кардиологическое отделение для проведения плановой терапии по поводу ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Во время одного из поступлений было выявлено удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что явилось поводом для дальнейшего дообследования. Проведение обследования в условиях Гематологического научного центра позволило выявить наличие редкой патологии коагуляции — болезни Хагемана на основании отсутствия в коагулограмме фактора XII, удлинения АЧТВ и замедления фибринолиза. Особенностью данного случая является то, что заболевание длительное время протекало бессимптомно, усугубляя течение кардиоваскулярной патологии. Особый интерес представляет тот факт, что у пациентки было обнаружено полное отсутствие фактора XII свертывания крови, тогда как в опубликованных ранее наблюдениях описан только дефицит данного фактора.

Ключевые слова: редкий случай, болезнь Хагемана, отсутствие фактора XII, свертывающая система крови, гемостаз, коагулограмма, АЧТВ.

Для цитирования: Ахмедов В.А., Шадевский В.М., Судакова А.Н. и др. Редкий клинический случай болезни Хагемана у пациентки кардиологического отделения // РМЖ. 2018. № 6(1). С. 46–48.

ABSTRACT

Rare clinical case of Hageman disease in the patient of the cardiological department

Akhmedov V.A.¹, Shadevsky V.M.¹, Sudakova A.N.¹, Gaus O.V.¹, Gudalov S.O.², Shustov A.V.²¹ Omsk State Medical University² "Clinical Cardiology Hospital", Omsk

Hageman's disease is an extremely rare disorder of hemostasis, characterized by a significant decrease in the activity of plasma blood coagulation factor XII. The presented case reports the identification of rare Hageman disease in the woman of 58 years old with cardiac pathology. The patient repeatedly admitted to the cardiology department for treatment of ischemic heart disease, arterial hypertension. During one of the visits, an elongation of the activated partial thromboplastin time (APTT) was revealed, which was the cause for further follow-up. Conducting the examination in the conditions of the hematological scientific center revealed a rare pathology of coagulation — Hageman's disease, based on the absence of factor XII in the coagulogram, prolongation of the APTT and retardation of fibrinolysis. The feature of this case is that the disease has been asymptomatic for a long time, aggravating the course of cardiovascular pathology. Particularly interesting is the fact that the patient was found to have a complete absence of blood coagulation factor XII, whereas in previously published observations only the deficiency of this factor was described.

Key words: rare case, Hageman's disease, absence of factor XII, coagulating blood system, hemostasis, coagulogram, APTT.

For citation: Akhmedov V.A., Shadevsky V.M., Sudakova A.N. et al. Rare clinical case of Hageman disease in the patient of the cardiological department // RMJ. 2018. № 6(1). P. 46–48.

Блезнь Хагемана (или дефект Хагемана, или дефицит фактора XII свертывания крови) — крайне редкое нарушение гемостаза, характеризующееся значительным снижением активности плазменного фактора XII (ФХII, фактор Хагемана) свертывания крови [1]. Частота встречаемости болезни Хагемана в популяции не превышает 1 случая на 1 млн населения [2]. В большинстве случаев данный дефект наследуется по рецессивно-аутосомному типу, однако в некоторых семьях выявлено аутосомно-доминантное наследование [1, 2]. По-видимому, синтез фактора XII свертывания крови контролируется двумя аутосомными генами (бимодальный тип наследования). Ген, кодирующий синтез фактора XII свертывания крови, локализуется в 5-й хромосоме [1].

ФХII — сиалогликопротеин (молекулярная масса около 82 кДа), плазменный профермент, место синтеза которого в организме точно не установлено [3]. ФХII подвержен контактной и ферментной активации, в т. ч. адреналином, калликреином в присутствии отрицательно заряженного высокомолекулярного кининогена, фактором XI, а следовательно, играет ключевую роль в функционировании не только свертывающей, но и калликреин-кининовой, а также фибринолитической систем гемостаза [4].

Система гемостаза филогенетически предназначена для остановки кровотечения при травме и обеспечения жидкого состояния крови при сохранении биологической целостности сосудистой стенки [5]. С современных позиций различают первичный, или сосудисто-тромбоцитарный, и вторичный, или коагуляционный, гемостаз. Первичный гемостаз обусловлен спазмом сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов, вторичный представляет собой сложный ферментный процесс, в котором участвуют ряд протеолитических ферментов, а также неферментные белковые и фосфолипидные компоненты [1, 5]. Коагуляционный гемостаз может протекать по внешнему и внутреннему механизму, активатором последнего и служит ФХII [2, 4]. Завершающим этапом работы системы гемостаза является фибринолиз — расщепление фибрина под воздействием плазмина, в результате чего происходят разрушение фибринового сгустка и реканализация

сосудов после остановки кровотечения [1, 5]. Между процессами свертывания крови и фибринолиза в организме постоянно поддерживается равновесие. Фибринолиз также может протекать по внешнему или внутреннему механизму [2, 4]. Внешний путь активации осуществляется при участии тканевых активаторов, таких как тканевый активатор плазминогена и урокиназа, синтезируемых непосредственно в эндотелии сосудов. Внутренний механизм активации осуществляется благодаря плазменным активаторам (Хагеман-зависимый путь) и активаторам форменных элементов крови (Хагеман-независимый путь). Хагеман-зависимый фибринолиз происходит под влиянием ФХII свертывания крови, который и вызывает превращение неактивного плазминогена в плазмин [1, 2, 5].

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения показали, что роль ФХII более значима именно для процессов фибринолиза, нежели для коагуляционного ответа, поэтому при наличии у человека дефекта Хагемана отсутствуют какие-либо геморрагические проявления и отмечается высокая предрасположенность к тромбозам [2, 4, 6].

Впервые дефицит коагуляционного ФХII был выявлен в 1955 г. O.D. Ratnoff и J.E. Colopy, которые представили клиническое наблюдение 37-летнего пациента Джона Хагемана, по имени которого и были названы отсутствующий у него плазменный фактор свертывания и дефект системы гемостаза, обусловленный врожденной недостаточностью этого протеина [7]. Пациент умер от развившейся на фоне длительной иммобилизации тромбоэмболии легочной артерии после перелома тазовых костей.

В настоящее время в мире имеется описание чуть более 100 случаев этого заболевания [8]. Представляем **собственное клиническое наблюдение** пациентки кардиологического отделения с выявленным дефектом Хагемана.

Пациентка М., 58 лет, поступила в отделение нарушения ритма клинического кардиологического диспансера (ККД) г. Омска с жалобами на одышку смешанного характера при подъеме до 3-го этажа, повышение артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст., постоянные перебои в работе сердца, усиливающиеся при эмоциональных и физических нагрузках, отеки стоп и голеней к вечеру.

Из анамнеза заболевания известно, что считает себя больной в течение 5 лет с 2011 г., когда появились перебои в работе сердца, одышка при переносимой ранее физической нагрузке. При записи электрокардиограммы (ЭКГ) нарушения ритма не выявлялись, наблюдалась у терапевта по месту жительства с диагнозом соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы.

С конца 2012 г. отметила ухудшение состояния, участились перебои в работе сердца, значительно снизилась толерантность к физическим нагрузкам, появилось ощущение постоянного дискомфорта за грудиной. Для уточнения диагноза и подбора терапии пациентка направлена в отделение нарушения ритма ККД.

При проведении дообследования в условиях стационара были получены следующие результаты: в общем анализе крови отмечалось увеличение скорости оседания эритроцитов (29 мм/ч); в биохимическом анализе сыворотки крови — повышение уровней общего билирубина (22,7 мкмоль/л), преимущественно за счет непрямой фракции (17,7 мкмоль/л), аланиновой аминотрансферазы (87 Е/л), общего холестерина (5,8 ммоль/л) и триглицеридов (4,52 ммоль/л). ЭКГ: ритм синусовый, с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 52 в минуту, электрическая ось сердца не отклонена, признаки дилатации левого предсердия, синдром ранней реполяризации желудочков. Холтер-мониторирование ЭКГ: основной ритм синусовый с ЧСС 52–74–128 в минуту, прирост ЧСС на нагрузку достаточный, снижение ЧСС в ночные часы достаточное, вариабельность сердечного ритма сохранена, зарегистрированы 17 предсердных экстрасистол, 1 парная, 1 неустойчивый пароксизм наджелудочковой тахикардии, 7 эпизодов диагностически значимой депрессии сегмента ST по каналам 2 и 3 (общей продолжительностью 42 мин 11 с), без отметки в дневнике о болевых ощущениях. Эхокардиография: корень аорты — 3,2 см, восходящий отдел аорты — 3,0 см, дуга аорты — 2,4 см; левое предсердие — 3,6×4,6 см; конечный диастолический размер левого желудочка — 4,8 см; конечный систолический размер левого желудочка — 3,1 см; конечный диастолический объем — 109 мл; конечный систолический объем — 38 мл; толщина межжелудочковой перегородки — 0,9 см; толщина задней стенки левого желудочка — 0,9 см; правый желудочек — 2,5 см; правое предсердие — 3,2×3,8 см; фракция выброса — 65%; аортальный клапан — уплотнены фиброзное кольцо и створки, раскрытие створок — 2,0 см; митральный клапан — м-образный, движение створок разнонаправленное, створки уплотнены; регургитация через митральный клапан — 1 степени, регургитация через трикуспидальный клапан — 1 степени. Чреспищеводная электростимуляция сердца: ишемические изменения. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: признаки жирового гепатоза, диффузных изменений поджелудочной железы.

Был установлен диагноз: ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, функциональный класс III. Артериальная гипертензия, стадия III, риск 4. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия. Синдром ранней реполяризации желудочков. Хроническая сердечная недостаточность II А, функциональный класс II. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатогепатит, активность I.

На фоне проведенного лечения (диета № 10; соталол 0,08 г по 1½ таблетки утром и вечером под контролем АД, ЧСС, ЭКГ; лизиноприл 0,005 г по ½ таблетки вечером; урсодезоксихолевая кислота 0,25 г по 2 капсулы на ночь)

самочувствие пациентки улучшилось — уменьшились частота и интенсивность боли за грудиной, уровень АД снизился до 135/80 мм рт. ст. Для уточнения данных о состоянии желудочков сердца, в т. ч. их сократительной способности, было рекомендовано проведение коронарной вентрикулографии (КВГ).

Перед подготовкой к плановому диагностическому эндоваскулярному вмешательству у больной было выявлено удлинение АЧТВ до 100 с неясной этиологии. После консультации гематолога, который заподозрил наличие коагулопатии — гипокоагуляции во внутреннем механизме свертывания (дефицит факторов свертывания XI, XII?), возможно, вторичного характера на фоне патологии печени, пациентка была направлена на обследование в ФБГУ «Гематологический научный центр» (ГНЦ) Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва).

При сборе анамнеза в ГНЦ установлено, что ранее повышенной кровоточивости у пациентки не наблюдалось. Наследственный анамнез по заболеваниям системы гемостаза не отягощен. В коагулограмме было выявлено: время свертывания — 10 мин 13 с, АЧТВ — более 250 с (норма — до 38 с), протромбиновый индекс — 80% (норма — 90–105%), фактор VIII — 70% (норма — 50–200%), фактор IX — 70% (норма — 50–200%), фибриноген — 3,4 г/л (норма — 2,0–4,0 г/л), фактор XIIIa зависимый фибринолиз — 80 мин (норма — 5–12 мин), фактор XII — 0% (норма — 70–120%), фактор Виллебранда — 52% (норма — 50–150%). Заключение: при коагулологическом обследовании выявлены отсутствие ФХII, удлинение АЧТВ и замедление фибринолиза. Был установлен диагноз болезни Хагемана (дефицит ФХII). Кроме того, при генетическом исследовании было обнаружено, что пациентка является носителем мутации гена ингибитора активации плазминогена PAI-1 (4G/5G), что также приводит к значительному подавлению фибринолиза.

В настоящее время пациентка М. находится под постоянным диспансерным наблюдением врача-гематолога по месту жительства. С учетом имеющейся патологии системы гемостаза пациентке противопоказано назначение ингибиторов фибринолиза (транексамовая кислота), а при наличии показаний к проведению оперативного вмешательства необходимо предварительное проведение трансфузионной подготовки (за 30 мин до операции в/в переливание 1000 мл одногруппной свежезамороженной плазмы на фоне приема H₂-гистаминоблокаторов).

В заключение хотелось бы отметить, что представленное клиническое наблюдение демонстрирует выявление редкого наследственного дефекта системы гемостаза — дефицита фактора XII свертывания крови у пациентки 58 лет. Особенностью данного случая является то, что заболевание длительное время протекало бессимптомно, усугубляя течение кардиоваскулярной патологии, по поводу которой пациентка неоднократно проходила обследование и лечение. Случайное выявление удлинения АЧТВ перед плановым эндоваскулярным вмешательством послужило поводом для проведения дальнейшего диагностического поиска, результатом которого и стало обнаружение болезни Хагемана. Особый интерес представляет тот факт, что у пациентки М. было обнаружено полное отсутствие фактора XII свертывания крови, тогда как в опубликованных ранее наблюдениях описан только дефицит данного фактора [7–9].

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>