

На правах рукописи

ДУБОВИЦКАЯ ЮЛИАНА ИГОРЕВНА

АСЕПТИЧЕСКИЙ ТРОМБОЗ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Максимова Марина Юрьевна

Официальные оппоненты:

Дамулин Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);

Камчатнов Павел Рудольфович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2019 г. в « ____ : ____ » часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01
кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Тромбоз церебральных венозных синусов – одна из актуальных проблем современной неврологии, занимающая в ряду сосудистых заболеваний головного мозга особое место. По данным «Международного Исследования Тромбоза Мозговых Вен и Венозных Синусов» (ISCVT, 2004 г.), Итальянского регистра и исследования L. Maali и соавт. (2017) тромбоз мозговых вен и венозных синусов составляет менее 1% всех случаев нарушений мозгового кровообращения (НМК). Заболевание возможно в любом возрасте, однако наиболее высокая заболеваемость отмечается у лиц трудоспособного возраста (от 31 до 50 лет). Среди пациентов преобладают женщины [Zuurbier S.M. et al., 2016]. В 46% случаев выявляют тромбоз верхнего сагиттального синуса, в 32% - тромбоз сигмовидного или поперечного синуса, в 20% - тромбоз нескольких синусов.

Факторами, предрасполагающими к развитию тромбоза церебральных венозных синусов, являются: применение контрацептивов и заместительной гормональной терапии, беременность и послеродовой период, инфекционные и воспалительные заболевания, опухоли, гематологические факторы, тромбофилические нарушения, коллагенозы и васкулиты, черепно-мозговая травма, катетеризация яремной вены, оперативное вмешательство, приемом наркотических средств и др. [Максимова М.Ю. и др., 2018].

Проблема асептического тромбоза церебральных венозных синусов относится к числу недостаточно изученных. По результатам нескольких исследований случай-контроль и мета-анализа установлена взаимосвязь между приемом пероральных контрацептивов и развитием тромбоза мозговых вен и венозных синусов [Patel S.I. et al., 2015].

При проведении мета-анализа четырех исследований, включающих 222 пациента с тромбозом мозговых вен и венозных синусов и группу контроля из 472 человек, было рассчитано отношение шансов для пациентов с тромбозом мозговых вен и венозных синусов и гипергомоцистеинемией равное 4,07 (т.е. гипергомоцистеинемия в 4 раза увеличивает риск развития тромбоза) [Ali Z. et al., 2014].

Тромбоз мозговых вен и венозных синусов может развиваться у пациентов с наследственными и приобретенными тромбофилическими состояниями, которые диагностируются в 34% случаев. К распространенным наследственным факторам относятся полиморфизмы генов V фактора Лейдена и протромбина, дефицит протеинов C и S и антитромбина III. Известно, что они встречаются в 10-15% случаев. Установлено, что гипергомоцистеинемия диагностируется у 4,5% пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов. Антифосфолипидный синдром обуславливает повышенный риск развития венозного тромбоза [Martinelli, I. et al., 1999].

Тем не менее, у 20-35% пациентов не удается определить фактор риска развития асептического тромбоза церебральных венозных синусов. Взгляды на клинику, диагностику и лечение асептического тромбоза церебральных венозных синусов остаются и в настоящее время во многом умозрительными, так как не подкрепляются большим числом наблюдений или обобщающими данными. Таким образом, тема диссертационной работы является актуальной.

Цель исследования: выявить клинические особенности асептического тромбоза церебральных венозных синусов и оценить вклад нарушений гемостаза и тромбофилических генетических полиморфизмов в его развитие.

Задачи исследования

1. Изучить представленность факторов риска при асептическом церебральном венозном тромбозе.
2. Провести анализ клинической картины, уточнить основные симптомокомплексы, локализацию и распространенность тромбоза церебральных венозных синусов.
3. Выявить особенности гемостаза при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.
4. Уточнить частоту полиморфизмов генов гемостаза при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.
5. Уточнить частоту полиморфизмов генов метионин-гомоцистеинового обмена при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.

Научная новизна

1. Впервые в российской популяции изучена встречаемость факторов риска и определены клинические, нейровизуализационные и лабораторные особенности асептического тромбоза церебральных венозных синусов.
2. Уточнена диагностическая значимость нейровизуализационных и лабораторных методов исследования при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.
3. Показана необходимость проведения МР- или КТ-веносинусографии в остром периоде тромбоза церебральных венозных синусов.
4. Проведена оценка гемостаза и наследственных факторов гиперкоагуляционных состояний при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.
5. Впервые среди российских пациентов установлена частота полиморфизмов генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Выявленные факторы риска и маркеры тромбоза могут быть использованы для планового и скринингового обследования пациентов с подозрением на тромбоз церебральных венозных синусов.
2. На основе полученных результатов сформулированы рекомендации по оптимизации диагностики асептического тромбоза мозговых вен и венозных синусов.
3. Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм лабораторной диагностики факторов риска асептического тромбоза церебральных венозных синусов с использованием высокоинформативных методов исследования тромбофилических генных полиморфизмов.
4. Полученные в результате исследования данные об особенностях развития тромбоза церебральных венозных синусов являются основой для определения ведущих направлений лечения и профилактики его.

Материал и методы исследования

Дизайном работы является нерандомизированное ретроспективно-проспективное когортное поперечное исследование. Обследовано 85 пациентов с асептическим

тромбозом церебральных венозных синусов в возрасте от 18 до 75 лет. 50 пациентов были госпитализированы в остром периоде заболевания, у 35 пациентов давность тромбоза составляла от 1 до 10 месяцев. Проанализированы результаты анамнестического, клинико-нейровизуализационного, лабораторного исследования и медикаментозного лечения пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов. Нейровизуализационные методы включали МРТ на аппаратах Magnetom Verio (Siemens), Magnetom Symphony (Siemens), Magnetom Avanto (Siemens) или Panorama (Philips) с величиной магнитной индукции 3, 1,5, 1,5 и 1 Тесла, соответственно. Стандартные режимы МРТ (T1-ВИ, T2-ВИ, T2 d-f (FLAIR)) выполнялись в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях с толщиной срезов 1, 3 и 5 мм. В последующем также проводились МР/КТ-веносинусография. Проведено исследование показателей гемостаза (коагулометр ACL 9000, Instrumentation Laboratory) - определение уровня фибриногена, фибринолитической активности, индекса фибринолиза, времени свертывания крови по Ли-Уайту, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), МНО, Д-димеров, Б-фибриногена, гематокрита, числа тромбоцитов, уровня протеина С, факторов свертывания крови (V, VII, VIII, XII), фактора Виллебранда, гомоцистеина, а также антител к кардиолипину (иммуноферментный метод ELISA) и волчаночного антикоагулянта (коагулометр ACL 9000, Instrumentation Laboratory). ДНК-диагностика тромбофилических генетических полиморфизмов проводилась с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследованы полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G, фибриногена бета FGB G455A, тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3 T1565C, фактора свертывания V G1691A, фактора свертывания VII G10976A, метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G и метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью анкеты-опросника SF-36 (русскоязычная версия - <http://atio-irk.ru/attachments/article/78/sf36.pdf>; компьютерная программа «тест качество жизни SF-36» - <http://atio-irk.ru/attachments/article/78/sf36.zip>).

Основные положения, выносимые на защиту

1. МР- или КТ-веносинусография являются первостепенными методами обоснованной диагностики тромбоза церебральных венозных синусов на ранних и поздних стадиях его

развития. Помимо высокой диагностической ценности методы МР-/КТ-веносинографики обеспечивают возможность наблюдения за динамикой тромбоза и, в известной мере, контроль эффективности проводимой терапии.

2. Клиническая картина при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов полиморфна. Локализация, распространенность, сочетания и выраженность тромбоза в разных церебральных венозных синусах различны. Среди начальных симптомов особое место занимают диффузная головная боль, нарушение сознания, судорожные припадки, менингеальные симптомы, двигательные и речевые нарушения.

3. Асептический тромбоз церебральных венозных синусов возникает в условиях активации гемостаза и тромбогенной активности сосудистой стенки, выражающихся в повышении уровня VIII фактора свертывания, снижении уровня антитромбина III, протеина С, протеина S и увеличении уровня антигена к фактору Виллебранда.

4. При асептическом тромбозе церебральных венозных синусов полиморфизмы в генах гемостаза были выявлены в 94% случаев, в генах метионин-гомоцистеинового обмена - в 86% случаев. Наиболее часто встречались полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G, метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G и метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке целей и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Все этапы сбора анамнеза, клинического и неврологического осмотров пациентов, оценка по клиническим шкалам, обработка и интерпретация результатов нейровизуализационных обследований выполнены автором лично. Автором проведен анализ и статистическая обработка полученных результатов, сформулированы выводы по итогам работы, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным объёмом группы обследованных пациентов, четкой постановкой цели и задач, применением современных

лабораторных, молекулярно-генетических, нейровизуализационных и клинических методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-го неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой), лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол №4 от 18 сентября 2019 года).

Материалы диссертации были представлены в виде постерных и устных докладов на следующих конференциях: III Национальном конгрессе «Кардионеврология» (Москва, Россия, 6-7 декабря 2018г.); объединённом XI Всероссийском съезде неврологов и IV Конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, Россия, 15-19 июня 2019 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу неврологических отделений и в учебный процесс подготовки клинических ординаторов, аспирантов и врачей неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 138 листах машинописного текста, содержит 27 таблиц и иллюстрирована 7 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, список

сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 17 отечественных и 211 зарубежных источников литературы, а также 6 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общий дизайн и методология исследования

Научно-исследовательская работа проводилась в ФГБНУ НЦН на базе 2 неврологического отделения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №12-8/16 от 14.12.16г.).

В исследование включены 85 пациентов (48 женщин и 37 мужчин) с тромбозом церебральных венозных синусов. 40 пациентам из 85 в последующем в динамике проводилась МРТ головного мозга в режиме T2-ВИ и МР-веносинусография для анализа оценки восстановления кровотока (минимальный период наблюдения не менее 12 месяцев).

Критериями включения в исследование были: наличие острого или перенесенного ранее асептического тромбоза церебральных венозных синусов, подтвержденного данными нейровизуализации; возраст пациентов от 18 лет до 75 лет. **Критерии невключения:** наличие других (не сосудистых) заболеваний центральной нервной системы и сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

У всех пациентов с церебральным венозным тромбозом проводилось детальное изучение жалоб, данных общего и семейного анамнезов, клинической картины заболевания и имеющейся медицинской документации, оценивались общесоматический и неврологический статусы. Уровень бодрствования пациентов оценивался по шкале комы Глазго, степень функциональных нарушений оценивалась с использованием индекса Бартел и модифицированной шкалы Рэнкина. Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью анкеты-опросника SF-36.

Из инструментальных методов обследования проводились МРТ головного мозга в стандартных режимах (T1-ВИ, T2-ВИ, T2 d-f (FLAIR)) или КТ головного мозга и МР-или КТ-веносинусография. Лабораторные методы включали исследование следующих

показателей: гематокрита, числа тромбоцитов, фибриногена, фибринолитической активности, индекса фибринолиза, протромбинового времени, протромбинового индекса, МНО, АЧТВ, Д-димеров, Б-фибриногена, антитромбина III, антигена к фактору фон Виллебранда, протеинов С и S, плазминогена, плазмин-ингибитора, факторов свертывания крови (V, VII, VIII, XII); гомоцистеина, антител к кардиолипинам, волчаночного антикоагулянта, ревматоидного фактора. Исследование генетических тромбофилических полиморфизмов: генов протромбина F2 20210 G>A, фактора свертывания V (Мутация Лейдена) 1691 G>A, фактора свертывания VII 10976 G>A, активированного фактора свертывания XIII (фибриназы) FXIIIА1 103 G>T, фибриногена бета FGB 455 G>A, ингибитора активатора плазминогена PAI-1 675 5G>4G, интегрин альфа (гликопротеина Gp1a) ITGA2 807 C>T, тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеина Gp3a) ITGB3 1565 T>C, метилентетрагидрофолатредуктазы MTRF 677 C>T, метилентетрагидрофолатредуктазы MTRF 1298 A>C, метионин-синтазы MTR 2756 A>G, метионин-синтазы-редуктазы MTRR 66 A>G.

2.2. ДНК-диагностика тромбофилических генетических полиморфизмов

Для выявления протромбогенных полиморфизмов в геноме человека использовалась система «SNP-экспресс-РВ». Геномная ДНК пациента, выделялась из лейкоцитов цельной крови с использованием реагента «ДНК-экспресс-кровь». С образцом выделенной ДНК одновременно проводились две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Использовалась модификация полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» (амплификатор Real-time ДТ-Лайт, ДНК-Технология). Результат считался положительным, если значение FAM Ct образца <27, и отрицательным, если значение FAM Ct образца >30.

2.5. Статистическая обработка данных

Накопление, корректировка, систематизация исходных данных и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик - IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия

Колмогорова-Смирнова, а также показателей асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин и стандартных отклонений, границ 95% доверительного интервала. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении более двух зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Пирсона. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для анализа категориальных переменных использовался частотный анализ с построением таблиц.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Было обследовано 85 пациентов (38 мужчин и 47 женщин) с церебральным венозным тромбозом в возрасте от 18 до 75 лет (среднее значение $42,5 \pm 12,7$). 50 из 85 были госпитализированы в остром периоде развития заболевания, давность тромбоза церебральных венозных синусов у других 35 пациентов находилась в пределах от 1 до 10 месяцев (М 3). Соотношение мужчин и женщин в нашей работе составляло 1: 1,2, на долю представительниц женского пола приходилось 55% пациентов, что несколько ниже ранее опубликованных данных. Тем не менее превалирование распространенности заболевания среди женщин детородного возраста объясняется наличием специфических

факторов риска для женщин, таких как использование оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, беременность и послеродовой период.

У 40 (47%) пациентов первый случай венозного тромбоза был диагностирован в возрасте до 40 лет. В анамнезе у 6 (7%) наших пациентов были указания на эпизоды нарушения венозного кровообращения до развития тромбоза церебральных венозных синусов, во всех случаях они были представлены тромбозом поверхностных или глубоких вен нижних конечностей. В 3 (4%) случаях были указания на семейный анамнез тромбоза у близких родственников.

В таблице 1 представлена характеристика клинической картины у пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов.

Клинические синдромы и симптомы	Число пациентов (%)
Общемозговые симптомы:	81 (95,3%)
- Головная боль	76 (89,4%)
- Несистемное головокружение	22 (25,9%)
- Тошнота и рвота	20 (23,5%)
- Нарушение сознания	8 (9,4%)
- Эпилептические припадки	7 (8,2%)
Координаторные нарушения	16 (18,8%)
Менингеальный синдром	10 (11,8%)
Нарушение чувствительности	7 (8,2%)
Глазодвигательные нарушения	7 (8,2%)
Речевые нарушения	6 (7,1%)
Двигательные нарушения	5 (5,9%)

Таким образом, наиболее частым симптомом среди наших пациентов была головная боль. Жалобы на цефалгию предъявляли 76 пациентов (89,4%, $p < 0,01$). Головная боль отличалась различной локализацией, интенсивностью и характером болевого синдрома, однако большинство пациентов описывали диффузную головную боль высокой интенсивности.

Статистический анализ выявил положительную ранговую корреляцию между наличием тромбоза верхнего сагиттального венозного синуса и развитием эпилептического припадка (коэффициент ранговой корреляции $r_s = 0,4$, $p < 0,01$), а также между тромбозом верхнего сагиттального венозного синуса и наличием признаков

нарушения венозного оттока (коэффициент ранговой корреляции $r_s=0,5$, $p<0,01$). Положительная ранговая корреляция обнаружена между тромбозом прямого церебрального синуса и угнетением сознания (коэффициент ранговой корреляции $r_s=0,3$, $p<0,01$).

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы к концу острого периода (21 сутки) развития заболевания. Из них у 71 (84%) пациента наблюдался полный регресс неврологической симптоматики, а у других 14 (16%) отмечалось улучшение с остаточными явлениями неврологических нарушений. Летальных исходов в нашей группе пациентов не наблюдалось.

В 40 (47%) случаях из 85 нами была проведена оценка восстановления кровотока (период наблюдения был не менее 12 месяцев с момента развития тромбоза церебральных венозных синусов). Из них реканализация наблюдалась у 30 (75%) пациентов (в 16 случаях она была полной, в 14 – частичной), в 10 (12%) случаях восстановление кровотока отсутствовало. У 6 (15%) из 40 пациентов в течение 12 месяцев был диагностирован повторный тромбоз церебральных венозных синусов.

3.2. Характеристика результатов нейровизуализационных исследований у пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Изолированный тромбоз церебрального венозного синуса был диагностирован в 20 случаях, что составило 23,5%, множественный тромбоз наблюдался в 65 случаях, что составило 76,5%. Тромбоз левого поперечного синуса встречался у 50 пациентов (58,8%), левого сигмовидного синуса – у 44 пациентов (51,8%) (рисунок 1), правого поперечного синуса – у 32 пациентов (37,6%), правого сигмовидного синуса – у 23 пациентов (27,1%) (рисунок 2), верхнего сагиттального синуса - у 18 пациентов (21, 2%), нижнего сагиттального синуса – у 5 пациентов (5,9%), прямого синуса – у 4 пациентов (4,7%), левого кавернозного синуса – у 1 пациента (1,2%) и левого нижнего каменистого синуса – у 1 пациента (1,2%).

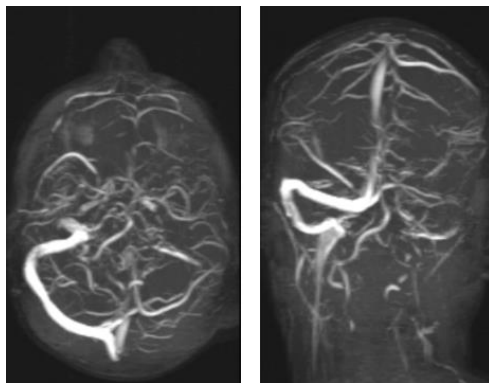


Рисунок 1 – МР-веносинуография. Наблюдается отсутствие кровотока по левым поперечному и сигмовидному синусам.

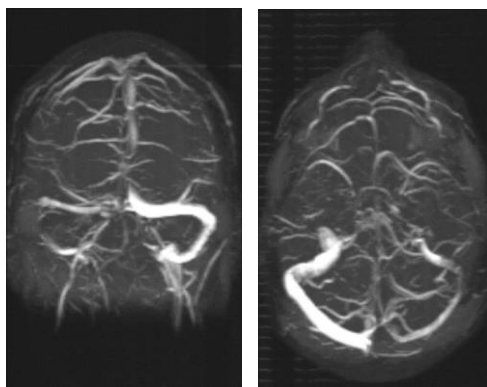


Рисунок 2 – МР-веносинуография. Наблюдается отсутствие кровотока по правым поперечному и сигмовидному синусам.

Среди всех пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов у 20 (23,5%) наблюдались очаговые изменения в веществе головного мозга (рисунок 3).

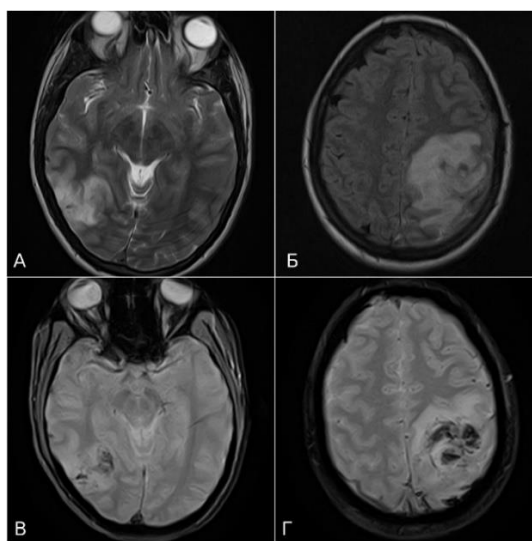


Рисунок 3 - МРТ-картина некротических изменений в правых височной и затылочной долях головного мозга в режиме T2-ВИ - А, а также в левой теменной доле в режиме T2 d-f (FLAIR) – Б. Участки пониженного МР сигнала в режиме T2* (геморрагический компонент) в области некротических изменений головного мозга – В-Г.

Следует отметить, что пациенты, имеющие поражение вещества головного мозга, были моложе пациентов без очаговых изменений. В таблице 2 представлена демографическая характеристика пациентов с очаговыми изменениями головного мозга.

Таблица 2 - Демографическая характеристика группы пациентов с очаговыми изменениями головного мозга и асептическим тромбозом церебральных венозных синусов.

	Распределение пациентов по характеру поражения вещества головного мозга			
	Поражение отсутствует	Некротический очаг	Некротический очаг с геморрагическим пропитыванием	Гематома
Количество	65	6	8	6
Пол (м:ж)	33:32	2:4	2:6	1:5
Возраст (годы)	44,1 ± 13,1	39,2 ± 11,2	37,6 ± 11,1	1:5

Поиск корреляций между различными очаговыми изменениями головного мозга и тромбозом церебральных венозных синусов не выявил каких-либо закономерностей. При расчёте коэффициента корреляции обнаружена взаимосвязь между наличием очагового поражения вещества головного мозга и развитием эпилептического припадка (коэффициент корреляции $r=0,4$, $p<0,01$), наличием двигательных нарушений (коэффициент корреляции $r=0,5$, $p<0,01$), речевых нарушений (коэффициент корреляции $r=0,5$, $p<0,01$) и угнетением сознания (коэффициент корреляции $r=0,5$, $p<0,01$).

3.3. Характеристика факторов риска развития асептического тромбоза церебральных венозных синусов

На таблице 3 представлено распределение проанализированных нами факторов риска среди всех пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов.

Таблица 3 - Распределение факторов риска (ФР) среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов.

Факторы риска	Частота (n=85)	Процент (%)
ФР неизвестны	25	29,4
Прием гормональных препаратов	12	14,1
Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе	1	1,2
Воспалительные заболевания околоносовых пазух в анамнезе	12	14,1
Коагулопатия	18	21,2
Гипергомоцистеинемия	12	14,1
Беременность	4	4,7
Употребление психоактивных веществ	1	1,2
Всего	85	100,0

В 34,2% случаев среди мужчин и 25,5% случаев среди женщин факторы риска были неизвестны. При сравнении факторов риска в группах между мужчинами и женщинами следует учитывать, что такие факторы как беременность, а также прием гормональных препаратов, которые в данном случае были представлены исключительно контрацептивами, свойственны только представительницам женского пола и отсутствуют у мужчин. Коагулопатия практически в два раза чаще была распространена среди мужчин (28,9% против 14,9% у женщин, $p < 0,01$). Воспалительные заболевания околоносовых пазух в анамнезе и гипергомоцистеинемия также чаще наблюдались у представителей мужского пола (18,4% против 10,6% и 15,8% против 12,8%, соответственно, $p < 0,01$) (рисунок 4).

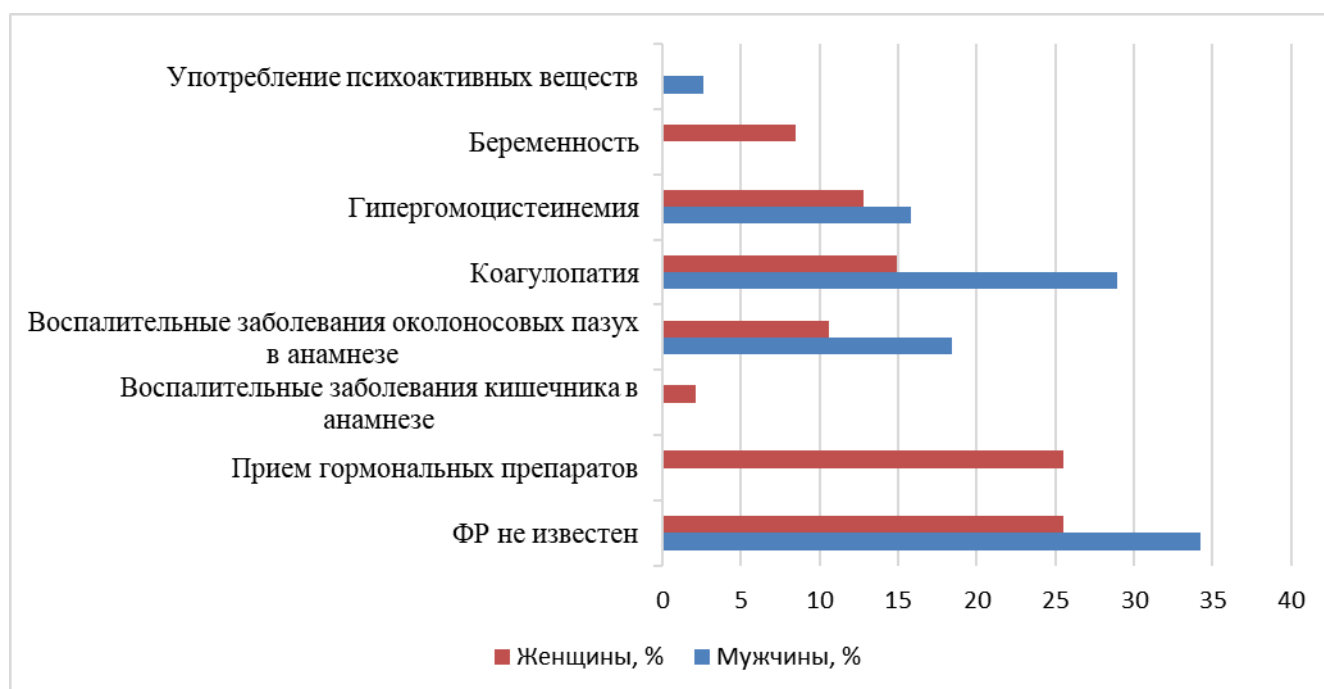


Рисунок 4 - Сравнение факторов риска в группах среди мужчин и женщин ($p < 0,01$).

3.4. Показатели гемостаза при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов

При анализе коагулограммы у пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов в остром периоде большинство показателей (средние значения) находились в пределах референсных значений. Так средний уровень фибриногена равнялся 3,7 г/л [2,2; 6,8]; активированного частичного тромбопластинового времени - 30,5 сек [22,5; 56,2]; фибринолитической активности плазмы крови - 15,6% [8; 18]; индекса фибринолиза - 0,9 [0,5; 1,2]; антитромбина III - 93,6% [40,3; 129,0]. Концентрация D-димера в 30 случаях из 36 не превышала 0,5 мкг/мл. Однако среди пациентов с острым тромбозом церебральных венозных синусов необходимо отметить удлинение протромбинового времени равного 13,9 сек [10,4; 29,4], при нормальном среднем уровне протромбинового индекса, который составил 82,5% [35,0; 141,0] и повышенном среднем уровне МНО до 1,2 [0,9; 2,5]. Удлинение протромбинового времени и увеличение МНО у пациентов с церебральным венозным тромбозом в большинстве случаев может быть связано с дефицитом витамина К на фоне приема антикоагулянта непрямого действия (варфарина), являющегося его антагонистом. Кроме того, у пациентов с церебральным венозным тромбозом в остром периоде определялся более высокий уровень антигена к фактору Виллебранда в плазме крови 157% [64; 404], что может свидетельствовать о прокоагулянтной активности и нарушении функции сосудистой стенки.

У 70 пациентов проводилось исследование уровней протеинов С и S, плазминогена, плазмин-ингибитора, факторов свертывания V, VII, VIII и XII. Максимальное среднее значение в данной группе пациентов VIII фактора свертывания составляло 136,1% ($p < 0,01$). Повышение уровня VIII фактора свертывания более 150% наблюдалось у 25 (36%) пациентов из 70 обследованных. Повышение уровня VIII фактора свертывания крови является одним из факторов риска развития венозного тромбоза и независимым прогностическим фактором, определяющим риск развития повторных венозных тромбоэмболий после отмены антикоагулянтов у пациентов с ранее перенесенным венозным тромбозом. Полученные нами результаты делают вышеперечисленные выводы правомочными в отношении церебрального венозного тромбоза, в частности. Следует отметить, что повышение фактора Виллебранда,

являющегося кофактором антигемофильного глобулина, также способствует повышению концентрации VIII фактора в крови, что в свою очередь связано с увеличением риска развития тромбоза.

Дефицит антитромбина III (концентрация менее 71%) был диагностирован у 3 (9%) пациентов из 33. Дефицит протеина C (концентрация менее 69%) был выявлен у 13 (19%) пациентов из 69, а дефицит протеина S (концентрация менее 70%) – у 9 (15%) из 60 пациентов, причем в 8 случаях отмечалось сочетание с дефицитом протеина C.

3.5. Маркеры аутоиммунных заболеваний

В качестве маркеров аутоиммунных заболеваний были исследованы: антитела к кардиолипинам, волчаночный антикоагулянт, ревматоидный фактор. При анализе уровня антител к кардиолипину средний уровень IgG равнялся 9,9 ед/мл [1,1; 41,0], а IgM – 4,9 ед/мл [2,0; 17,6], данные значения находятся в пределах референсных. Однако при анализе распределения данных показателей стоит отметить, что в 37% случаев (у 23 пациентов из 62) уровень IgG был выше 10 ед/мл, а концентрация IgM превышала 7 ед/мл только у 3 пациентов, что составило 4,8%.

3.6. ДНК-диагностика полиморфизмов генов гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена

51 (60%) из 85 пациентов были обследованы на полиморфизмы генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена. В таблице 4 представлено распределение пациентов по половой принадлежности в группах с полиморфизмами генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена.

Таблица 4 - Распределение пациентов по половой принадлежности в группах с полиморфизмами генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена.

Полиморфизмы генов	Общее количество пациентов, n	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
системы гемостаза	48	19 (40%)	29 (60%)
метионин-гомоцистеинового обмена	44	18 (41%)	26 (59%)

У 48 (94%) из 51 пациентов были обнаружены полиморфизмы генов системы гемостаза. Из них полиморфизм одного гена присутствовал у 8 (17%) пациентов, двух генов – у 16 (33%) пациентов, трех генов – у 16 (33%) пациентов и четырех генов – у 8 (17%) пациентов.

Среди пациентов, имеющих полиморфизмы генов системы гемостаза, у 19 (40%) наблюдались гомозиготные состояния. Чаще всего, в 11 случаях (58%), наблюдался гомозиготный полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G, белок которого участвует в регуляции фибринолиза. Полиморфизм данного гена приводит к повышению функциональной активности белка ингибитора активатора плазминогена, что в свою очередь способствует повышению риска развития тромбоза. У 47 (92%) из обследованных пациентов присутствовали гетерозиготные полиморфизмы генов системы гемостаза. Так же, как и гомозиготные, гетерозиготные полиморфизмы чаще всего, у 28 (60%) пациентов, встречались в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G. В таблице 5 представлены наиболее часто встречающиеся генотипы среди пациентов, обследованных на полиморфизмы генов системы гемостаза.

Таблица 5 – Наиболее часто встречающиеся генотипы среди пациентов, обследованных на полиморфизмы генов гемостаза.

Кол-во пациентов (%)	М:Ж	Наличие полиморфизмов в генах системы гемостаза					
		PAI-1 5G6754G	F13A1 G103T	ITGA2 C807T	FVII G10976A	FGB G455A	ITGB3 T1565C
7 (14%)	3:4	+	-	-	-	-	-
4 (8%)	1:3	+	+	-	-	-	-
4 (8%)	1:3	+	-	+	-	-	-
3 (6%)	1:2	+	-	-	+	+	-
3 (6%)	1:2	+	-	-	-	+	+

- - нормальный генотип

+ - гомозиготный или гетерозиготный полиморфизм гена

Ниже приведена частотная таблица для полиморфизмов генов системы гемостаза (таблица 6).

Таблица 6 – Частотная таблица полиморфизмов генов гемостаза среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов.

Ген протромбина <i>FII</i> (с.G20210A)	n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	A	G/G	G/A	A/A
	50	98 (98%)	2 (2%)	48 (96%)	2 (4%)	-
Ген фактора свертывания крови V - <i>FV</i> (с.G1691A)	n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	A	G/G	G/A	A/A
	51	99 (97%)	3 (3%)	48 (94,1%)	3 (5,9%)	-
Ген фактора свертывания крови VII - <i>FVII</i> (с.G10976A)	n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	A	G/G	G/A	A/A
	49	83 (85%)	15 (15%)	35 (71,4%)	13 (26,5%)	1 (2%)
Ген активированного фактора XIII (фибриназы) <i>FXIII A1</i> (с.G103T)	n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	T	G/G	G/T	T/T
	49	79 (81%)	19 (19%)	33 (67,3%)	13 (26,5%)	3 (6,1%)
Ген ингибитора активатора плазминогена - <i>PAI-1</i> (с.5G6754G)	n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		5G	4G	5G/5G	5G/4G	4G/4G
	49	48 (49%)	50 (51%)	10 (20,4%)	28 (57,1%)	11 (22,4%)
Ген фибриногена бета - <i>FGB</i> (с.G455A)	n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	A	G/G	G/A	A/A
	49	77 (79%)	21 (21%)	30 (61,2%)	17 (34,7%)	2 (4,1%)
Ген интегрина альфа (гликопротеина Gr1a) - <i>ITGA2</i> (с.C807T)	n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		C	T	C/C	C/T	T/T
	49	83 (85%)	15 (15%)	37 (75,5%)	9 (18,4%)	3 (6,1%)
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеина Gr3a) - <i>ITGB3</i> (с.T1565C)	n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		T	C	T/T	T/C	C/C
	49	83 (85%)	15 (15%)	35 (71,4%)	13 (26,5%)	1 (2%)

У 44 (86%) из 51 пациентов были обнаружены полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена. Из них полиморфизм одного гена присутствовал у 17 (37%) пациентов, двух генов – у 22 (50%) пациентов и трех генов – у 5 (11%) пациентов.

Среди пациентов, имеющих полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена, у 9 (20%) наблюдались гомозиготные состояния. Чаще всего, в 5 случаях (11%),

гомозиготный полиморфизм присутствовал в гене метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G. У 41 (80%) из обследованных пациентов присутствовали гетерозиготные полиморфизмы в генах метионин-гомоцистеинового обмена. Более половины пациентов, 21 (51%), имели гетерозиготные полиморфизмы в гене метилентетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T. В таблице 7 представлены наиболее часто встречающиеся генотипы среди пациентов, обследованных на полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена.

Таблица 7 – Наиболее часто встречающиеся генотипы среди пациентов, обследованных на полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена.

Кол-во пациентов (%)	М:Ж	Наличие полиморфизмов в генах метионин-гомоцистеинового обмена			
		MTHFR C677T	MTR A2756G	MTRR A66G	MTHFR A1298C
9 (18%)	4:5	+	-	-	-
9 (18%)	1:8	+	+	-	-
7 (14%)	4:3	-	-	+	-
6 (12%)	3:3	-	-	+	+
3 (6%)	1:2	+	-	+	-
3 (6%)	2:1	-	+	+	-
3 (6%)	2:1	-	+	+	+

- - нормальный генотип

+ - гомозиготный или гетерозиготный полиморфизм гена

Ниже приведена частотная таблица для полиморфизмов генов метионин-гомоцистеинового обмена (таблица 8).

Таблица 8 – Частотная таблица полиморфизмов генов метионин-гомоцистеинового обмена среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов.

Ген метилен-тетрагидрофолат-редуктазы - <i>MTHFR</i> (с.С677Т)	n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		С	Т	С/С	С/Т	Т/Т
	51	75 (74%)	27 (26%)	27 (52%)	21 (41,2%)	3 (5,9%)
Ген метилен-тетрагидрофолат-редуктазы - <i>MTHFR</i> (с.А1298С)	n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		А	С	А/А	А/С	С/С
	48	83 (86%)	13 (14%)	37 (77,1%)	9 (18,8%)	2 (4,2%)
Ген метионин-синтазы редуктазы - <i>MTRR</i> (с.А66G)	n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		А	Г	А/А	А/Г	Г/Г
	45	61 (68%)	29 (32%)	21 (46,7%)	19 (42,2%)	5 (11,1%)
Ген метионин-синтазы - <i>MTR</i> (с.А2756G)	n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		А	Г	А/А	А/Г	Г/Г
	46	74 (80%)	18 (19,6%)	28 (60,9%)	18 (39,1%)	-

3.7. Гипергомоцистеинемия

74 пациента (87%) с тромбозом церебральных венозных синусов были обследованы на наличие гипергомоцистеинемии. Среднее значение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови равнялось $16,14 \pm 6,8$ мкмоль/л. У 40 пациентов (54%) было диагностировано повышение общего уровня гомоцистеина в плазме более 15 мкмоль/л, причем чаще гипергомоцистеинемия встречалась среди лиц мужского пола (57,5% против 42,5% у женщин, $p < 0,01$).

46 из 74 пациентов (62%) с известным уровнем гомоцистеина были обследованы на полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена. Среди 46 пациентов 14 (30%) имели изолированный полиморфизм одного гена метионин-гомоцистеинового обмена, 20 (43%) пациентов – двух генов и 5 (11%) пациентов – 3 генов. Чаще всего, в 21 (46%) и в 20 (43%) случаях из 46, были диагностированы полиморфизмы в генах метионин-синтазы-редуктазы *MTRR* А66G и метилен-тетрагидрофолат-редуктазы *MTHFR* С677Т, соответственно ($p < 0,01$).

В таблице 9 представлены наиболее частые генотипы среди пациентов с гипергомоцистеинемией, обследованных на полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена.

Таблица 9 - Наиболее частые генотипы среди пациентов с гипергомоцистеинемией, обследованных на полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена.

Кол-во пациентов (%)	М:Ж	Наличие полиморфизмов в генах метионин-гомоцистеинового обмена			
		MTHFR A1298C	MTRR A66G	MTHFR C677T	MTR A2756G
6 (22%)	5:1	+	+	-	-
4 (15%)	2:2	-	+	-	-
4 (15%)	4:0	-	-	+	-
3 (11%)	0:3	-	-	+	+

- - нормальный генотип

+ - гомозиготный или гетерозиготный полиморфизм гена

При сравнении концентраций общего гомоцистеина в плазме крови у пациентов с полиморфизмом или без такового в гене MTHFR A1298C и в гене MTRR A66G были получены статистически значимые различия (таблицы 10, 11).

Таблица 10 - U-критерий Манна-Уитни (двусторонняя асимптотическая значимость для группирующей переменной MTHFR A1298C (наличие или отсутствие полиморфизма гена) равна 0,005).

	A1298C ген метилен-тетрагидрофолатредуктазы	N	Средний ранг	Сумма рангов
Гомоцистеин, мкмоль/л	Полиморфизма нет	32	18,86	603,50
	Полиморфизм есть	11	31,14	342,50
	Всего	43		

Таблица 11 - U-критерий Манна-Уитни (двусторонняя асимптотическая значимость для группирующей переменной MTRR A66G (наличие или отсутствие полиморфизма гена) равна 0,008).

	A66G ген метионин-синтазы-редуктазы MTRR	N	Средний ранг	Сумма рангов
Гомоцистеин, мкмоль/л	Полиморфизма нет	19	15,34	291,50
	Полиморфизм есть	21	25,17	528,50
	Всего	40		

Таким образом, в нашем исследовании была показана взаимосвязь гипергомоцистеинемии с носительством полиморфизма генов MTHFR A1298C и MTRR A66G при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов. По нашему мнению, высокий уровень гомоцистеина в плазме крови можно считать самостоятельным фактором риска развития асептического тромбоза церебральных венозных синусов.

Полученные в результате исследования данные позволили нам изучить факторы риска, провести анализ клинической картины и уточнить основные симптомокомплексы, локализацию и распространенность асептического тромбоза церебральных венозных синусов, выявить особенности гемостаза при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов, впервые уточнить частоту полиморфизмов генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов. Сведения об особенностях развития асептического тромбоза церебральных венозных синусов являются основой для определения ведущих направлений лечения и профилактики его.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми клиническими проявлениями тромбоза церебральных венозных синусов на самых ранних стадиях заболевания являются диффузная головная боль, менингеальные симптомы, нарушение сознания, эпилептические припадки, речевые и двигательные нарушения. В выборке российских пациентов частота ошибочных диагнозов тромбоза церебральных венозных синусов достигает 40%. Изолированный тромбоз церебральных венозных синусов выявлен в 23,5% случаев, а в 76,5% случаев установлен множественный тромбоз с вовлечением двух и более венозных синусов.
2. Основными факторами риска развития асептического тромбоза церебральных венозных синусов у женщин являются прием контрацептивов, коагулопатия, гипергомоцистеинемия, беременность, у мужчин - коагулопатия и гипергомоцистеинемия. В 34,2% случаев среди мужчин и 25,5% случаев среди женщин асептический тромбоз церебральных венозных синусов является криптогенным.
3. Выявленное повышение уровня VIII фактора свертывания, снижение уровней антитромбина III, протеинов C и S в сочетании с увеличением уровня антигена к фактору Виллебранда в остром периоде асептического тромбоза церебральных венозных синусов свидетельствует о повышенной тромбогенной активности крови и сосудистой стенки.
4. При асептическом тромбозе церебральных венозных синусов полиморфизмы в генах системы гемостаза были выявлены в 94% случаев. Наиболее часто встречался

полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G: гомозиготное состояние выявлено в 22% случаев, гетерозиготное - в 57% случаев.

5. При асептическом тромбозе церебральных венозных синусов полиморфизмы в генах метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G и метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T установлены в 53% и 47% случаев, соответственно (частота G-аллеля в гене MTRR A66G составила 32%, частота T-аллеля в гене MTHFR C677T - 26%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика тромбоза церебральных венозных синусов должна основываться на комплексной оценке анамнеза, клинических проявлений, данных нейровизуализации (МРТ/КТ головного мозга и МР-/КТ-веносинусографии), показателей лабораторных исследований крови, а также ретроспективном анализе результатов лечения (при рецидивах).

2. Для диагностики очаговых изменений вещества мозга, уточнения локализации и распространенности тромбоза церебральных венозных синусов, оценки оттока венозной крови необходимо проводить МРТ в стандартных режимах (T1-ВИ, T2-ВИ, T2 d-f (FLAIR)) и МР-/КТ-веносинусографию.

3. При асептическом тромбозе церебральных венозных синусов для верификации его причины следует рекомендовать проведение исследований гемостаза, а также тромбофилических генетических полиморфизмов (генов гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена).

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. Дубовицкая, Ю.И. Опыт диагностики тромбоза мозговых вен и венозных синусов / Ю.И. Дубовицкая. М.Ю. Максимова // Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология», Москва. – 2018. – Т. 1. - С. 55
2. Дубовицкая, Ю.И. Особенности клинической картины при асептическом церебральном венозном тромбозе / Ю.И. Дубовицкая. М.Ю. Максимова // Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология», Москва. – 2018. – Т. 1. – С. 56.
3. Максимова, М.Ю. Головная боль при асептическом тромбозе мозговых вен и венозных синусов / М.Ю. Максимова, Ю.И. Дубовицкая, М.Н. Шаров, Ю.С. Прокофьева // *Medica mente.* – 2017. – Т. 3, № 3. – С. 44-47.
4. Максимова М.Ю. Гомоцистеин – фактор риска развития тромбоза мозговых вен и венозных синусов / М.Ю. Максимова, Ю.И. Дубовицкая // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – 2019. - Т. 119. – № 5. С. 443-444.
5. Максимова, М.Ю. Диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов / М.Ю. Максимова, Ю.И. Дубовицкая, В.В. Брюхов, М.В. Кротенкова // **Русский Медицинский Журнал.** - 2017. - № 21. - С. 1595-1601.
6. Максимова, М.Ю. Клиника, диагностика и лечение тромбоза мозговых вен и венозных синусов / М.Ю. Максимова, Ю.И. Дубовицкая, Н.А. Шувахина // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** Спецвыпуски. – 2018. – Т. 118, Вып. 3 – С. 3-8.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ	- компьютерная томография
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НМК	- нарушение мозгового кровообращения
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
ЦВТ	- церебральный венозный тромбоз
F13A1	- активированный фактор свертывания XIII (фибриназа)
FGB	- фибриноген бета
GP3A	- гликопротеин IIIa
IgG	- иммуноглобулины G
IgM	- иммуноглобулины M
ISCVT	- International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (Международное Исследование Тромбоза Мозговых Вен и Венозных Синусов)
ITGA2	- интегрин альфа 2
ITGB3	- интегрин бета 3
MTHFR	- метилентетрагидрофолатредуктаза
MTR	- метионин-синтаза
MTRR	- метионин-синтаза-редуктаза
PAI-1	- ингибитор активатора плазминогена 1