Эль-Хатиб М.А., Ватутин Н.Т., Склянная Е.В.

ТРОМБОФИЛИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Докладчик: доцент кафедры внутренних болезней №3
Эль-Хатиб М.А.

Назначить тесты на тромбофилии – **ЛЕГКО!**

Определить кому это необходимо и как использовать результаты – **НЕТ!**

1. Когда подозревать тромбофилию?

2. Как обследовать?

3. Как лечить?

ТРОМБОЗ

НЕСПРОВОЦИРОВАННЫЙ

Эпизод тромбоза при отсутствии преходящих или постоянных факторов риска

СПРОВОЦИРОВАННЫЙ

Эпизод тромбоза, произошедший на фоне имеющихся преходящих или постоянных факторов риска

ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗОВ

Постоянные:

- активный рак

Преходящие:

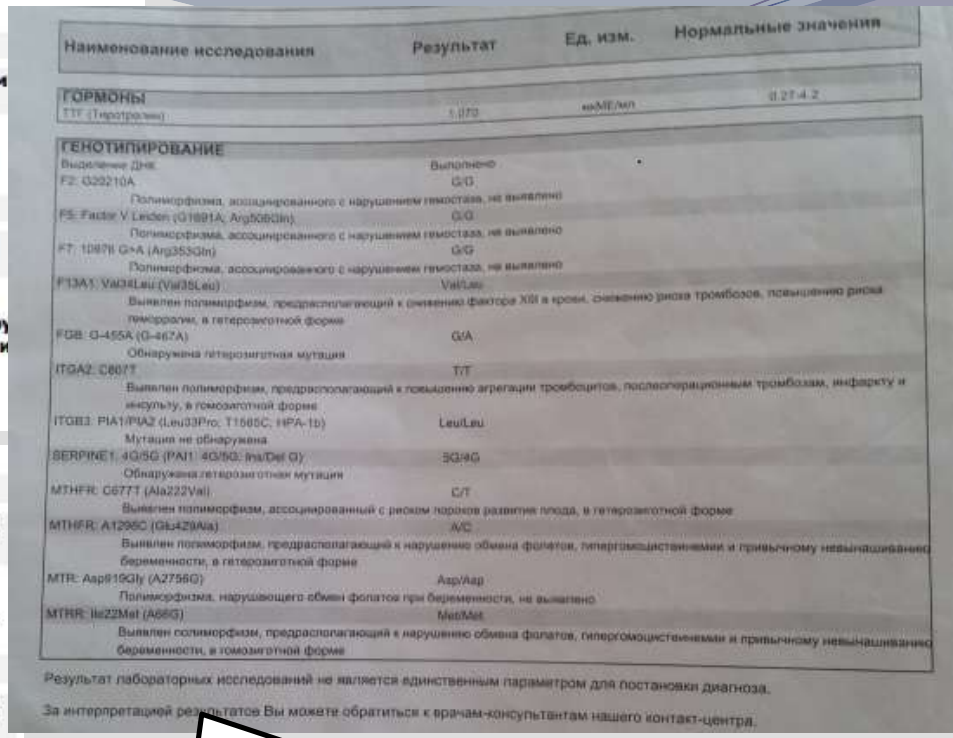
- **большие:**
- большое хирургическое вмешательство (длительность общего наркоза >30 мин)
- длительный постельный режим >3 суток)
- кесарево сечение
- **малые:**
- малое хирургическое вмешательство (длительность общего наркоза <30 мин)
- прием КОК
- иммобилизация
- беременность/послеродовый период (первые 6 суток)
- катетеризация центральных вен

International society on thrombosis and haemostasis, 2016

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ

SERPINE1: 4G/5G (PAI1: 4G/5G; Ins/Del G)	**4G/4G**
	Комментарий: Обнаружена гомозиготная мутация
MTHFR: C677T (Ala222Val)	**C/T**
	Комментарий: Выявлен полиморфизм, ассоциированный с риском развития плода, в гетерозиготной форме
MTHFR: A1298C (Glu429Ala)	**A/A**
	Комментарий: Полиморфизма, нарушающего обмен фолатов при беременности, не выявлено
MTR: Asp919Gly (A2756G)	**Asp/Asp**
	Комментарий: Полиморфизма, нарушающего обмен фолатов при беременности, не выявлено
MTRR: Ile22Met (A66G)	**Met/Met**
	Комментарий: Выявлен полиморфизм, предрасполагающий к нару обмена фолатов, гипергомоцистеинемии и привычному невынаши беременности, в гомозиготной форме

Выделение ДНК	**Выполнено**
F2: G20210A	**G/G**
	Комментарий: Полиморфизма, ассоциированного с нарушением гемостаза, не выявлено
F5: Factor V Leiden (G1691A; Arg506Gln)	**G/G**
	Комментарий: Полиморфизма, ассоциированного с нарушением гемостаза, не выявлено
F7: 10976 G>A (Arg353Gln)	**G/G**
	Комментарий: Полиморфизма, ассоциированного с нарушением гемостаза, не выявлено
F13A1: Val34Leu (Val35Leu)	**Val/Val**
	Комментарий: Полиморфизма, ассоциированного с нарушением гемостаза, не выявлено
FGB: G-455A (G-467A)	**G/G**
	Комментарий: Мутация не обнаружена
ITGA2: C807T	**T/T**
	Комментарий: Выявлен полиморфизм, предрасполагающий к повышению агрегации тромбоцитов, послеоперационным тромбозам, инфаркту и инсул в гомозиготной форме
ITGB3: PIA1/PIA2 (Leu33Pro; T1565C; HPA-1b)	**Leu/Leu**
	Комментарий: Мутация не обнаружена



Наименование исследования	Результат	Ед. изм.	Нормальные значения
ГОРМОНЫ			
TTF (Тиротропин)	1,070	мкМЕ/мл	0,27-4,2
ГЕНОТИПИРОВАНИЕ			
Выделение ДНК	Выполнено		
F2: G20210A	G/G		
Полиморфизма, ассоциированного с нарушением гемостаза, не выявлено			
F5: Factor V Leiden (G1691A; Arg506Gln)	G/G		
Полиморфизма, ассоциированного с нарушением гемостаза, не выявлено			
F7: 10976 G>A (Arg353Gln)	G/G		
Полиморфизма, ассоциированного с нарушением гемостаза, не выявлено			
F13A1: Val34Leu (Val35Leu)	Val/Leu		
Выявлен полиморфизм, предрасполагающий к снижению фактора XIII в крови, снижению риска тромбозов, повышению риска геморрагии, в гетерозиготной форме			
FGB: G-455A (G-467A)	G/A		
Обнаружена гетерозиготная мутация			
ITGA2: C807T	T/T		
Выявлен полиморфизм, предрасполагающий к повышению агрегации тромбоцитов, послеоперационным тромбозам, инфаркту и инсульту, в гомозиготной форме			
ITGB3: PIA1/PIA2 (Leu33Pro; T1565C; HPA-1b)	Leu/Leu		
Мутация не обнаружена			
SERPINE1: 4G/5G (PAI1: 4G/5G; Ins/Del G)	5G/4G		
Обнаружена гетерозиготная мутация			
MTHFR: C677T (Ala222Val)	C/T		
Выявлен полиморфизм, ассоциированный с риском пороков развития плода, в гетерозиготной форме			
MTHFR: A1298C (Glu429Ala)	A/C		
Выявлен полиморфизм, предрасполагающий к нарушению обмена фолатов, гипергомоцистеинемии и привычному невынашиванию беременности, в гетерозиготной форме			
MTR: Asp919Gly (A2756G)	Asp/Asp		
Полиморфизма, нарушающего обмен фолатов при беременности, не выявлено			
MTRR: Ile22Met (A66G)	Met/Met		
Выявлен полиморфизм, предрасполагающий к нарушению обмена фолатов, гипергомоцистеинемии и привычному невынашиванию беременности, в гомозиготной форме			

Результат лабораторных исследований не является единственным параметром для постановки диагноза.

За интерпретацией результатов Вы можете обратиться к врачам-консультантам нашего контакт-центра.

Результат лабораторного анализа не является диагнозом. Диагноз ставится врачом-клиницистом на основании данных клинического и инструментального исследования

«…предрасположенность к развитию инфарктов, инсультов, тромбозов, бесплодию, привычному невынашиванию беременности, ТЭЛА и т.д.»

ТРОМБОФИЛИЯ – НЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ!!

Тромбофилия - нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся склонностью к тромбообразованию

ТРОМБОФИЛИЯ МОЖЕТ РЕАЛИЗОВЫВАТЬСЯ В ВИДЕ ТРОМБОЗОВ ИЛИ ДЛИТЕЛЬНО ПРОТЕКАТЬ БЕССИМПТОМНО

Наследственные тромбофилии

- **Factor V Leiden**
- **Prothrombin (F IIG20210A)**
- **Дефицит AT III**
- **Дефицит протеина C**
- **Дефицит протеина S**

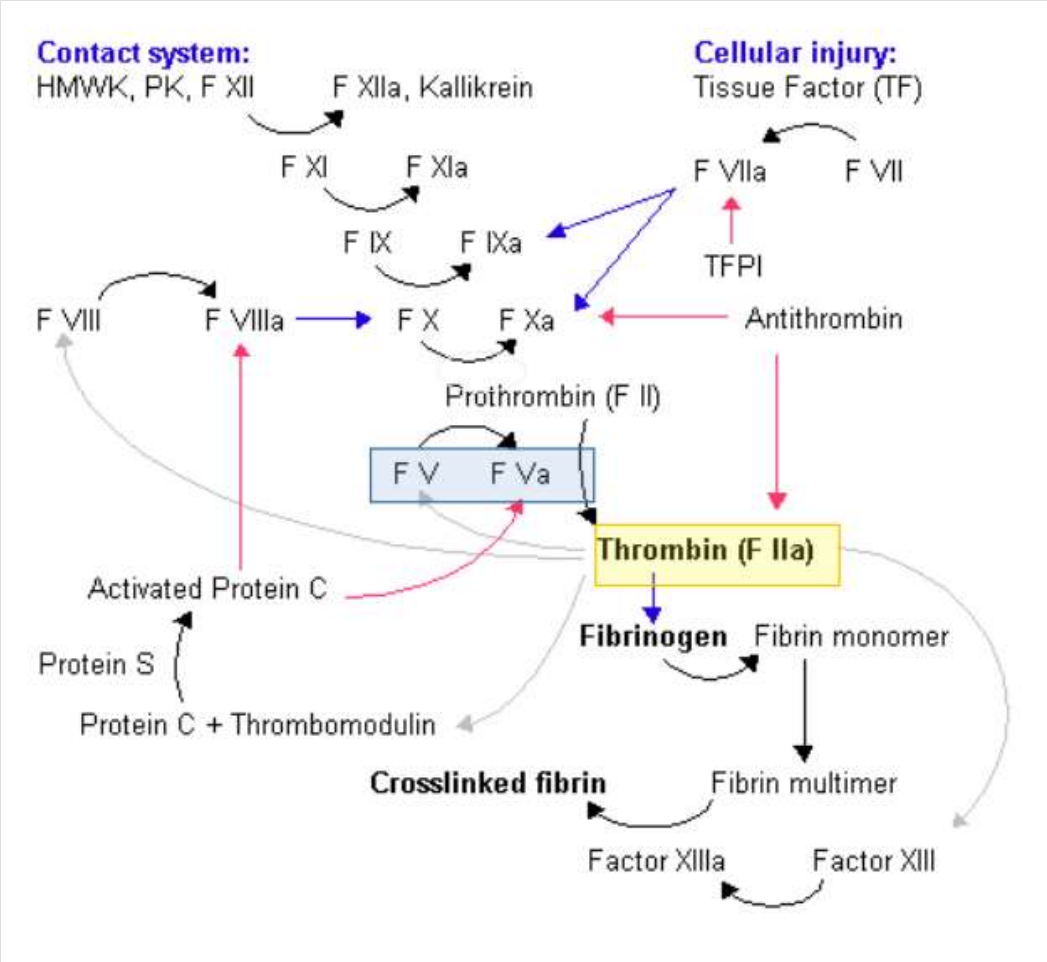
Приобретенные тромбофилии

- **Антифосфолипидный синдром**
- **Приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов** (заболевания печени, нефротический синдром, гепаринотерапия, ДВС-синдром, прием КОК, варфарина)
- **Злокачественные новообразования/химиотерапия**
- **Миелопролиферативный синдром при наличии мутации JAK 2 V617F**
- **Пароксизмальная ночная гемоглобинурия**
- **Травмы**
- **Беременность и послеродовый период (первые 6 недель)**
- **ГИТ**

Наследственная тромбофилия

Gain of function mutations:

- **Factor V Leiden**
- **Prothrombin (F II G20210A)**



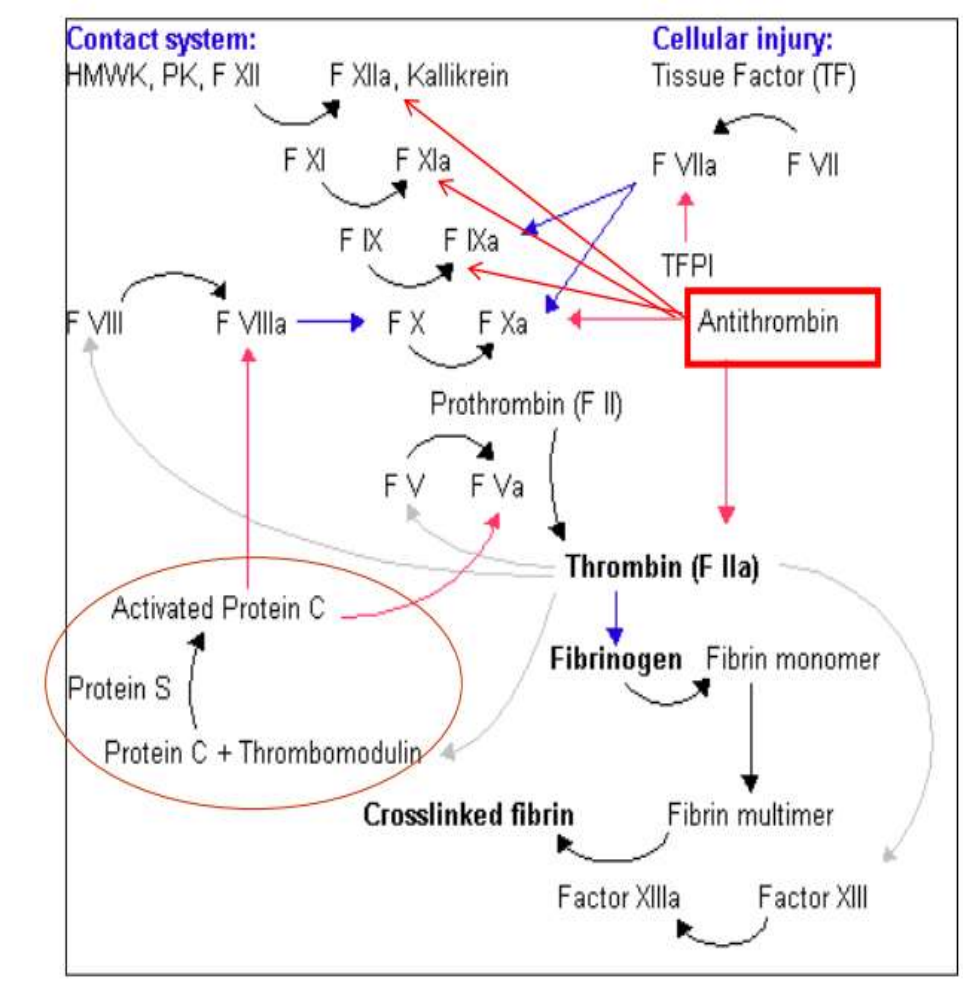
Наследственная тромбофилия

Loss of Function Mutations:

Дефицит АТ III (>250 мутаций)
Тип I - ↓ функции / ↓ уровня
Тип II - ↓ функции / ↔ уровень

Дефицит протеина С(>200 мутаций)
Тип I - ↓ функции / ↓ уровня
Тип II - ↓ функции / ↔ уровень

Дефицит протеина S (>200 мутаций)
Тип I - ↓ функции / ↓ уровня
Тип II - ↓ функции / ↔ уровень
Тип III - ↔ ↓ функции / ↔ уровень связанной ↓ уровень свободной формы



Обследование на наследственную тромбофилию

Тип тромбофилии	Исследование
Factor V Leiden	Генетическое исследование, РАПС*
Prothrombin (F II G20210A)	Генетическое исследование
Дефицит АТ III	Определение уровня/ функциональной активности
Дефицит протеина С	Определение уровня / функциональной активности
Дефицит протеина S	Определение уровня связанного и свободного протеина S/ функциональной активности

***РАПС** - резистентность фактора V к активированному протеину С

Обследование на приобретенную тромбофилию

Тип тромбофилии	Исследование
Антифосфолипидный синдром	Волчаночный антикоагулянт; IgM, IgG к кардиолипину; IgM, IgG к бета-2 гликопротеину;
Приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов	Определение уровня активности АТ III, протеинов С и S

Не выполнять тесты:

1. Во время тромботического события:

- **тесты (протеин С, протеин S, АТ, ВА) могут быть ложно снижены при остром тромбозе, беременности, недавнем выкидыше**

2. В процессе антикоагулянтной терапии:

- **ложноположительные результаты, особенно ВА; (отмена варфарина min за 2 недели; НОАК – min за 2 дня; НМГ, НФГ – min за 24 часа до анализа)**

3. В случае выявления значительного провоцирующего фактора

Нужно ли рутинно проводить диагностику тромбофилии?

- Данные по клинической применимости генетического тестирования ограничены, также, как и данные в пользу тромбопрофилактики, основанной только на тестах тромбофилии
- Наличие тромбофилии не влияет на исходы тромбозов
- **Не существует качественных руководств по диагностике тромбофилии!!!**

Клинические ситуации для выполнения тестирования на наследственные тромбофилии:

- Тромбоз в возрасте до 50 лет вне провоцирующих факторов или ассоциированный с минимальными из них (малая хирургия, КОК, иммобилизация)
- Четкий семейный тромботический анамнез у родственников первой линии родства в молодом возрасте
- Повторные тромбозы, особенно в молодом возрасте (при исключении АФС)
- Тромбозы нетипичных локализаций
- Родственники пациента с тромбозом:

  - женщины, планирующие беременность
  - женщины, планирующие терапию эстрогенами

Anticoagulation forum, 2016

ЦЕЛЬ ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ –

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Требуется ли диагностика тромбофилии у онкологических больных:

- **Рак – фактор высокого тромбогенного риска!!!**
- Тактика ведения не зависит от наличия тромбофилии
- Длительность терапии определяется только на основании эффекта от противоопухолевой терапии

Ведение беременных с тромбофилией

	Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG)	Общество акушеров и гинекологов Канады (SOGC)	Королевская коллегия акушеров и гинекологов, Великобритания (RCOG)	Американская коллегия торакальных врачей (ACCP)
Гетерозиготная мутация гена фактора V Лейдена или гена протромбина:				
До родов	Клиническое наблюдение или профилактика НМГ или НФГ	Клиническое наблюдение	профилактика при ≥3 других факторов риска; рассмотреть возможность профилактики с 28 нед при 2 других факторах риска	Клиническое наблюдение
После родов	Клиническое наблюдение или антикоагулянтная терапия при наличии факторов риска	Клиническое наблюдение или 6-нед профилактика при ≥1 дополнительных факторах риска	профилактика в течение не менее 10 дн при наличии 1 фактора риска; рассмотреть возможность продления до 6 нед при семейном анамнезе ВТЭ	Клиническое наблюдение; при семейном анамнезе ВТЭ 6-нед профилактика профилактическими или промежуточными дозами НМГ или АВК с целевым значением МНО 2,0-3,0
Гомозиготная мутация гена фактора V Лейдена или гена протромбина:				
До родов	Профилактика НМГ или НФГ	Профилактика НМГ	Рассмотреть возможность профилактики	Клиническое наблюдение; при семейном анамнезе ВТЭ профилактические или промежуточные дозы НМГ
После родов	Антикоагулянтная терапия	6-нед профилактика НМГ	6-нед профилактика	6-нед профилактика профилактическими или промежуточными дозами НМГ или АВК с целевым значением МНО 2,0-3,0

Ведение беременных с тромбофилией

	Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG)	Общество акушеров и гинекологов Канады (SOGC)	Королевская коллегия акушеров и гинекологов, Великобритания (RCOG)	Американская коллегия торакальных врачей (ACCP)
Дефицит естественных антикоагулянтов:				
До родов	Клиническое наблюдение или профилактика НМГ или НФГ	Клиническое наблюдение	Рассмотреть возможность профилактики НМГ	Клиническое наблюдение
После родов	Клиническое наблюдение или антикоагулянтная терапия при наличии факторов риска	Клиническое наблюдение или 6-нед профилактика при ≥1 дополнительных факторах риска	6-недельная профилактика	Клиническое наблюдение; при семейном анамнезе ВТЭ 6-нед профилактика профилактическими или промежуточными дозами НМГ
Антифосфолипидные антитела:				
До родов	Клиническое наблюдение или профилактика гепарином	Промежуточная или терапевтическая доза НМГ	Рассмотреть возможность профилактики на протяжении всей беременности при ≥3 других факторов риска; рассмотреть возможность профилактики с 28 нед при 2 других факторах риска	-
После родов	6-нед антикоагулянтная терапия	6-нед профилактика НМГ	6-нед профилактика	-

ТЕРАПИЯ:

- При остром эпизоде – полнодозный интенсивный курс антикоагулянтной терапии **вне зависимости от причины**;

- Определение длительности курса (отличие спровоцированного эпизода – **3 месяца**, от неспровоцированного – **пожизненно?**)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

