


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

ТРОМБОФИЛИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

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

```
graph TD; A[ТРОМБОЗ] --> B[НЕСПРОВОЦИРОВАННЫЙ]; A --> C[СПРОВОЦИРОВАННЫЙ]; B --> D[Эпизод тромбоза при отсутствии преходящих или постоянных факторов риска]; C --> E[Эпизод тромбоза, произошедший на фоне имеющихся преходящих или постоянных факторов риска];
```

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

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 нарушению обмена фолатов, гипергомоцистеинемии и привычному невынашиванию 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 повышенной агрегации тромбоцитов, послеоперационным тромбозам, инфаркту и инсульту в гомозиготной форме	
ITGB3: PIA1/PIA2 (Leu33Pro; T1565C; HPA-1b)	Leu/Leu
Комментарий: Мутация не обнаружена	

Наименование исследования	Результат	Ед. изм.	Нормальные значения
ГОРМОНЫ			
ТТТ (Тиротропин)	1,070	мМЕ/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/Val		
Выявлен полиморфизм, предрасполагающий к снижению фактора XII в крови, снижению риска тромбозов, повышению риска тромбозов, в гетерозиготной форме			
FGB: G-455A (G-467A)	G/A		
Обнаружена гетерозиготная мутация			
ITGA2: C807T	T/T		
Выявлен полиморфизм, предрасполагающий к повышенной 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)	4G/4G		
Обнаружена гетерозиготная мутация			
MTHFR: C677T (Ala222Val)	C/T		
Выявлен полиморфизм, ассоциированный с риском нарушения 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 II G20210A)**
- **Дефицит АТ III**
- **Дефицит протеина С**
- **Дефицит протеина S**

Приобретенные тромбофилии

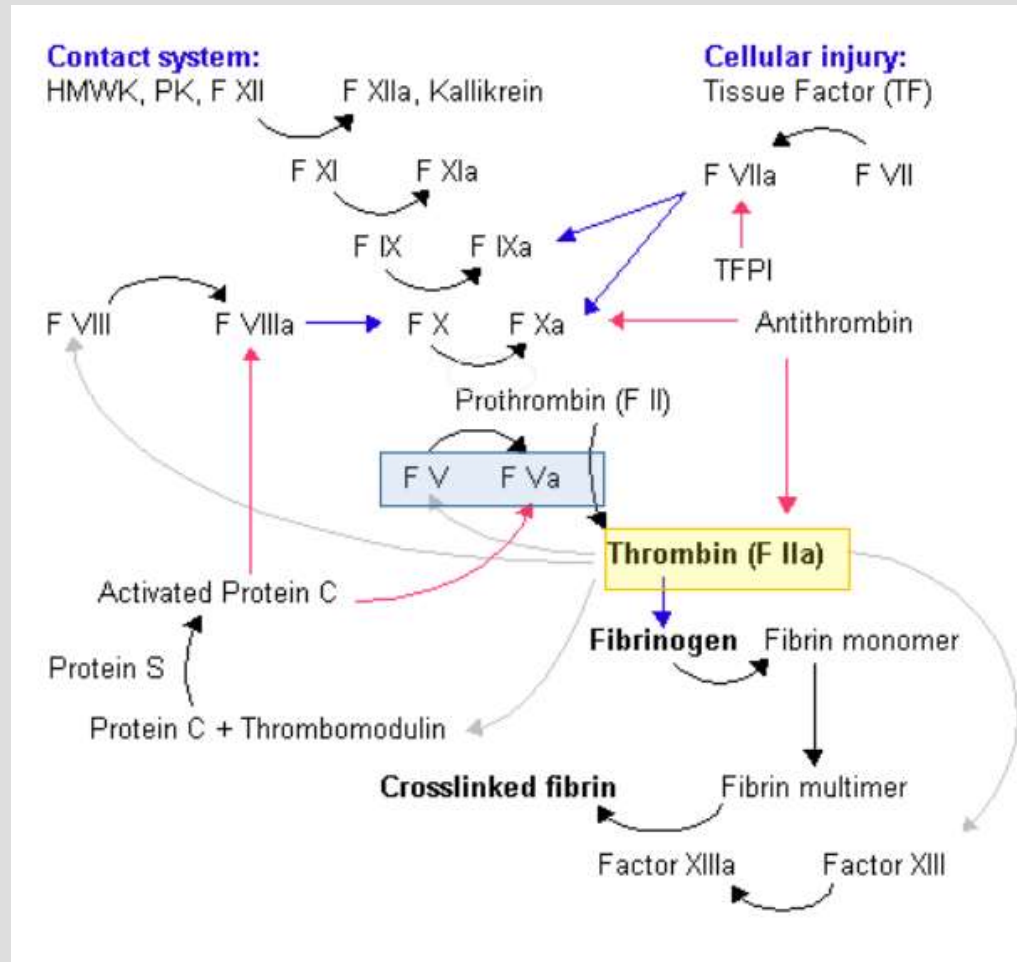
- **Антифосфолипидный синдром**
- Приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов (заболевания печени, нефротический синдром, гепаринотерапия, ДВС-синдром, прием КОК, варфарина)
- Злокачественные новообразования/химиотерапия
- Миелопролиферативный синдром при наличии мутации JAK 2 V617F
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- Травмы
- Беременность и послеродовой 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 C (>200 мутаций)

Тип I - ↓ функции / ↓ уровня

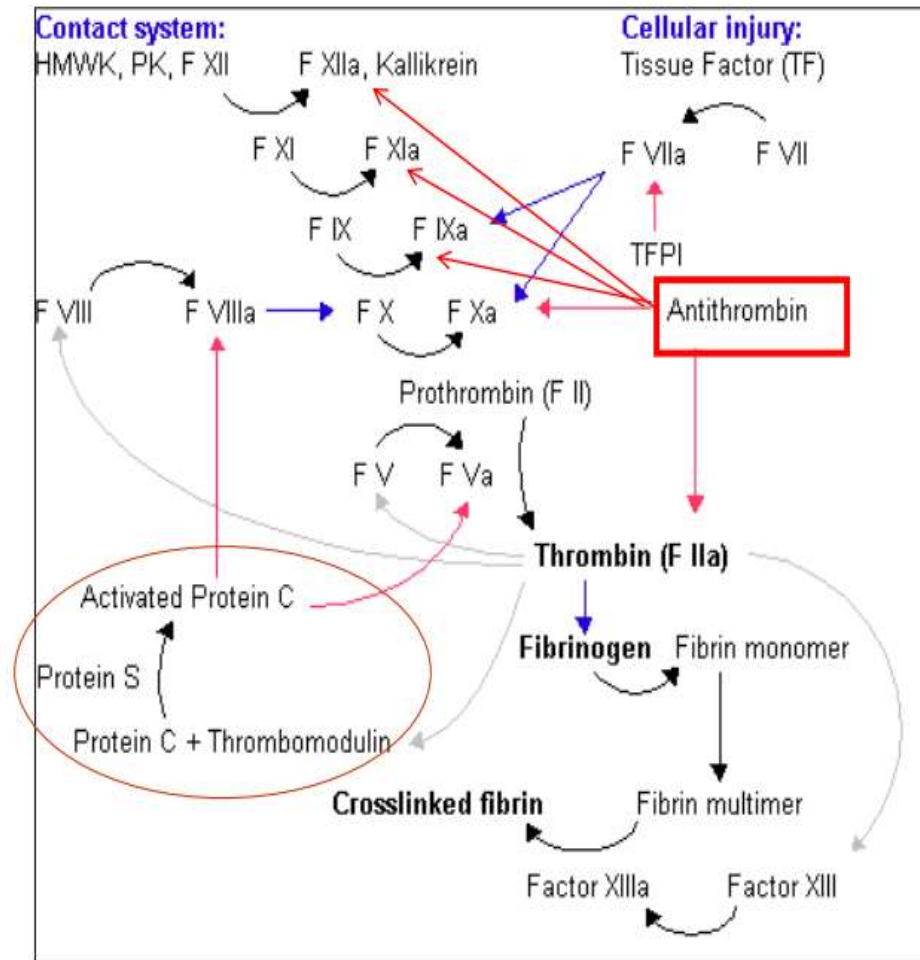
Тип II - ↓ функции / ↔ уровень

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	<ul style="list-style-type: none">▶ 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

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 гинекологов (ACOG)	Общество акушеров и гинекологов Канады (SOGC)	Королевская коллегия акушеров 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!*

