

Актуальные вопросы диагностики и лечения тромбофилий

Стуклов Н.И.

Доктор медицинских наук

Профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН, руководитель курса гематологии.

Главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ Радиологии.

Москва, 2018

Тромботические события

- **Артериальные тромбозы** (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт) – 700-900/100000 населения. Смертность – 30%, инвалидизация 20%.
- **Венозные тромбозы** (венозная тромбоэмболия: тромбоз глубоких вен (ТГВ) + ТЭЛА) – 150-200/100000 населения (диагностируется около 1/3 событий). Смертность для ТГВ – 5-15%, для ТЭЛА – до 30%.
- **Акушерско-гинекологические осложнения** (синдром потери плода, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, тромбоэмболические осложнения гормональной контрацепции и гормональной заместительной терапии). Летальность от ТЭЛА в родах 150-300/100000 родов.

Причины тромбозов

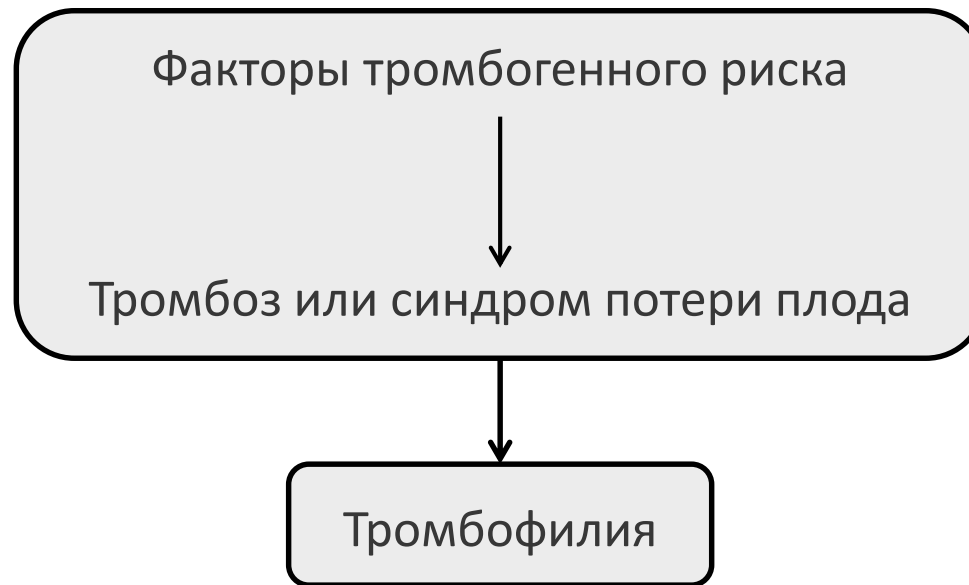
Триада Virхова (Рудольф Virхов, 1884 г.)

- 1) стаз крови в венах нижних конечностей,
- 2) повышенная способность крови к тромбообразованию,
- 3) повреждение стенки сосудов.



Факторы тромботического риска

Тромбофилия



Определение тромбофилии

- Тромбофилия - все наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов (Баркаган З. С., 2005).
- Тромбофилия - необычная склонность к тромбозу с ранним возрастным началом, отягощенностью семейного анамнеза, степенью тяжести тромбоза, непропорциональной известному причинному фактору и эпизодам рецидивов тромбоза (ISTH).
- Тромбофилия не является какой-либо болезнью, но представляет собой патологическое состояние, вызванное комбинацией постоянных и/или временных факторов риска, реализованных развитием тромбоза (тромбозов), объективные сведения о котором (которых) могут быть получены в настоящий момент или по данным индивидуального анамнеза (Момот А.П., 2012).

Факторы тромбогенного риска

Врожденные (семейные, или первичные, или постоянные)

- Дефицит антитромбина III
- Дефицит протеина C
- Дефицит протеина S
- Полиморфизм фактора V Лейден
- Полиморфизм протромбина (20210A)
- Гипергомоцистеинемия

Безусловно
подтвержденные
данные

- Стойкое увеличение концентрации и/или активности: фибриногена, факторов II, VIII, IX или XI
- Дисфибриногенемия
- Гипоплазминогенемия и дисплазминогенемия
- Серповидно-клеточная анемия

Подтвержденные
данные

Факторы тромбогенного риска

Приобретенные, или вторичные, или временные (чаще)

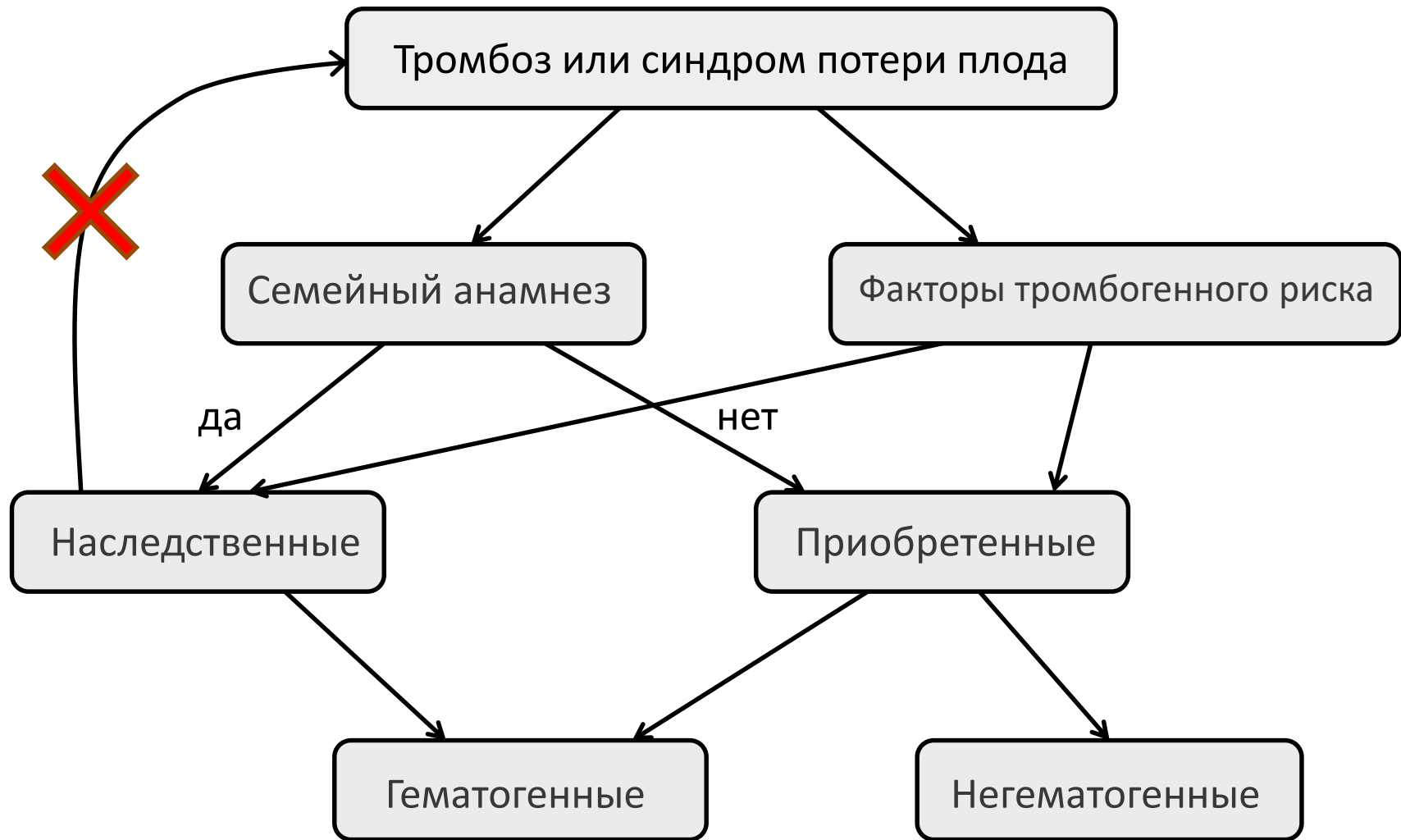
Негематогенные

- Операция, травма
- Активный рак
- Аутоиммунные заболевания
- Инфекция (пневмония, сепсис, инфекция мочевых путей, ВИЧ-инфекция)
- Дислипидемия, ожирение
- Нефротический синдром и вероятная хроническая почечная недостаточность
- Обезвоживание
- Беременность, послеродовой период
- Химиотерапия при лечении злокачественных новообразований
- Гормонотерапия
- АФС

Гематогенные

- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
- ПНГ
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- ДВС-синдром

Дифференциальная диагностика тромбофилий



Классификация тромбофилий

Гематогенные тромбофилии:

- Аномалии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза
- Повышение активности прокоагулянтов
- Дефицит антикоагулянтов
- Нарушение фибринолиза
- Метаболические

Негематогенные тромбофилии:

- **Гемореологические формы** (сердечно-сосудистые заболевания, иммобилизация, операции, травма...)
- **Иммунные** (воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, геморрагический микротромбоваскулит (болезнь Шенлейна–Геноха), гранулематоз Вегенера...)
- **Паранеопластические** (рак, включая миелопролиферативные и миелодиспластические заболевания)
- **Лекарственные** (L-аспарагиназа, антиангиогенные препараты, гормоны, эритропоэтин, гепарины, эстрогены или прогестероны...)

Рутинные лабораторные исследования для диагностики гематогенных тромбофилий

Гемостаз	Лабораторный тесты	
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз	Время кровотечения, количество тромбоцитов (150-450 тыс./мкл)	
Плазменный гемостаз:	Время свертывания, ретракция сгустка	
внутренний путь свертывания (VIII, IX, XI, XII)	АЧТВ (сек.)	
внешний путь свертывания (II, V, VII, X)	ПВ (сек.), ПТИ (80-120%), МНО (0,8 – 1,2)	
общий путь свертывания (II)	ТВ (сек)	
фибриноген	Фибриноген по Клаусу (2-4 г/л)	(ПДФ, Д-димер, РФМК)
Противосвертывающая система	Протеин С, S, АТIII (60-140%)	
Система фибринолиза	(Время лизиса эуглобулиновых сгустков, плазминоген, ТЭГ)	

Гематогенные тромбофилии

Аномалии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:

1. Тромбоцитозы
2. Тромбоцитопении
3. Без изменения количества тромбоцитов

Гематогенные тромбофилии

Аномалии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:

Тромбоцитозы

Тромбоцитоз – состояние, связанное со стойким повышением количества тромбоцитов ($> 450 \times 10^3/\text{мкл}$).

Степени тяжести:

- легкая степень $(450–600) \times 10^3/\text{мкл}$ (поиск причины: кровотечение, воспаление, дефицит железа);
- средняя степень тяжести $(600–1500) \times 10^3/\text{мкл}$ (поиск причины + антиагреганты);
- тяжелая степень $>1500 \times 10^3/\text{мкл}$ (гипертромбоцитоз) (обследование на предмет ХМПЗ + симптоматическая терапия).

Симптоматическая терапия при гипертромбоцитозах на фоне ХМПЗ (Меликян А.Л., Суханова Г.А., 2013)

УРОВЕНЬ ТРОМБОЦИТОВ	ФАКТОРЫ РИСКА тромбозов/ кровотечений	АНТИКОАГУЛЯНТЫ	АНТИАГРЕГАНТЫ ГЕМОСТАТИКИ АНГИОПРОТЕКТОРЫ
До 1000/мкл	Без тромбозов в анамнезе	-	+
	С наличием в анамнезе или риском тромбозов	Варфарин , сулодексид	+
1000-2000/мкл	С угрозой тромбозов	НМГ	+
	С угрозой кровотечений	-	+
Более 2000/мкл	С угрозой кровотечений	-	+
	С геморрагическим синдромом	-	Гемостатики: дицинон, транексам

Гематогенные тромбофилии

Аномалии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:

Тромбоцитопении

Гепарин индуцированная тромбоцитопения

- 1 тип (неиммунная):

тромбоциты < 100 тыс. через 1-3 дня → отмена гепарина.

- 2 тип (иммунная):

тромбоциты < 100 тыс. через 4 и более дня в сочетании с тромбозами → отмена гепарина + пентасахадиды (Фондапаринукс, Идрапаринукс и Идрабиотапаринукс), аналоги гирудина (прямые ингибиторы тромбина: Лепирудин, Гируген), гепариноиды (Сулодексид).

Гематогенные тромбофилии

Аномалии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:

Тромбоцитопении

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица, ТТП) — тромбоцитопения с характерным геморрагическим синдромом в связи с резким повышением агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарных тромбов, состоящих из тромбоцитов и vWF, в мелких сосудах большинства органов.

Выделяют наследственную и приобретенную формы ТТП.

Гематогенные тромбофилии

Аномалии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:

ТТП: клиника, диагностика и лечение

Клиника

Заболевание развивается, как правило, внезапно на фоне полного здоровья, часто после гриппоподобного синдрома. Выделяют характерную пентаду признаков:

- 1) тромбоцитопения (100 %) с классическим тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом;
- 2) микроангиопатическая гемолитическая анемия (100 %): ретикулоцитоз, шистоцитоз, непрямая гипербилирубинемия, повышение активности ЛДГ, снижение гаптоглобина сыворотки, отрицательная проба Кумбса;
- 3) неврологические нарушения (60–90 %): нарушение сознания, головная боль, судороги, психические нарушения, очаговая симптоматика;
- 4) поражение почек (40–95 %): микрогематурия, протеинурия, повышение креатинина, цилиндрурия;
- 5) лихорадка (25–60 %).

Диагностика:

Снижение уровня активности ADAMTS-13 ≤ 5 %.

Лечение

- 1) плазмаферез в объеме 40–60 мл/кг в сутки (2–4 л);
- 2) плазмообмен 25–30 мл/кг в сутки; г
- 3) глюкокортикоиды (преднизолон 1–2 мг/кг в течение 3 нед. с постепенной отменой или пульс-терапия метилпреднизолоном 1 г в/в в течение 3 дней);
- 4) антиагреганты, если количество тромбоцитов больше 50 000/мкл.

Негематогенные тромбофилии

Аномалии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:

Без изменения количества тромбоцитов

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха) - асептическое воспаление стенок микрососудов со множественным микротромбообразованием, поражающим сосуды кожи и внутренних органов (чаще всего почек и кишечника).



Диагностика: васкулитно-пурпурный тип кровоточивости, нормокоагуляция, нормальное количество тромбоцитов, ЦИК

Лечение: антиагреганты, антикоагулянты, плазмаферез, цитостатики

Гематогенные тромбофилии

Повышение активности прокоагулянтов

Тромбофилии, связанные с аномалией или гиперпродукцией свертывающих факторов: повышение резистентности фактора V к активированному протеину С, аномалия или гиперпродукция факторов I, II, VII, VIII.

Диагностика

- Укорочение АЧТВ (VIII), укорочение ПТВ (II, VII), укорочение всех показателей коагулограммы и/или, увеличение фибриногена (I).
- Гомозиготное носительство полиморфизма генов: фактора Лейдена (G1691A), протромбина (G20210A), фибриногена (G455A).

Лечение (аномалии факторов I, II, VII, VIII):

- Острый тромбоз: гепарин 5000 ЕД болюсно в/в, далее непрерывная инфузия 1000–1500 ЕД/ч (под контролем АЧТВ)
- Подострый: НМГ

Профилактика (аномалии факторов I, II, VII, VIII): варфарин (МНО 2-3), при беременности – НМГ.

Лечение (аномалия фактора V):

- Острый тромбоз: СЗП + гепарин
- Подострый: НМГ, сулодексид и антиагреганты

Профилактика (аномалия фактора V): Варфарин противопоказан!!!

- Антиагреганты.

Гематогенные тромбофилии

Дефицит антикоагулянтов

Диагностика

Снижение активности менее 60% (качественное, количественное):

- **дефицит АТIII:** врожденный и приобретенный (оперативное лечение, преэклампсия, заболевания печени, ДВС-синдром, гепаринотерапия, L-аспарагиназа, гормональные контрацептивы)
- **дефицит протеина С:** врожденный и приобретенный (дефицит витамина К, заболевания печени, лечение непрямыми оральными антикоагулянтами)
- **дефицит протеина S:** ----//----

Гематогенные тромбофилии

Дефицит антикоагулянтов

Лечение

Дефицит АТIII: гепарин не эффективен!!!

- Острый период: концентрат АТIII ежедневно (целевой уровень более 70%), далее раз в 3 дня.
- Подострый период и профилактика: Варфарин (МНО – 2,5-3) и/или антиагреганты (МНО – 2), НОА.
- При беременности - НМГ.

Дефицит протеина С и S: варфарин противопоказан!!!

- Острый период: гепарин, дотрекогин α (рекомбинантный активированный протеин С) в течение 96 часов.
- Подострый период и профилактика: сулодексид + антиагреганты.
- При беременности - НМГ.

Гематогенные тромбофилии

Метаболические тромбофилии

Гипергомоцистеинемия - наследственная тромбофилия при гомозиготном носительстве полиморфизма гена МГТФР (или других генов фолатного цикла).

Диагностика:

- Содержание гомоцистеина в крови (15-30 – умеренная, 30-100 – промежуточная, более 100 мкмоль/л - тяжелая)
- Определение полиморфизма C677T в гене МТГФР
- Определение других полиморфизмов

Лечение:

- Острый период: гепарин + фолиевая кислота 5 мг/сутки
- Подострый период: НМГ, варфарин + фолиевая кислота 5 мг/сутки
- Профилактика: фолиевая кислота 5 мг/сутки под контролем гомоцистеина.

Негематогенные тромбофилии

АФС – антифосфолипидный синдром

АФС – симптомокомплекс, объединяющий клинические признаки и лабораторные данные: наличие дважды подтвержденного носительства антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и неврологическими расстройствами.

Диагностика:

- Дважды повышение волчаночного антикоагулянта (увеличение АЧТВ), антикардиолипидных антител и антител β -2-гликопротеину через 3 месяца
- Клиническая картина: тромбоз, тромбоцитопения, АГ, ОНМК, ИМ, ХБП, акушерская патология.

Лечение:

- Варфарин, варфарин + антиагреганты, преднизолон (только при наличии системного воспаления), при беременности НМГ + антиагреганты.
- Профилактика при носительстве АФС антител: антиагреганты.
- Профилактика при наличии других факторов риска тромбозов: варфарин.

Негематогенные тромбофилии

Паранеопластический тромбоэмболический синдром (синдром Труссо)

Диагностика (Стуклов Н.И., Сушинская Т.В., 2017):

- Повышение РФМК (78,4%)
 - Тромбодинамика:
 - увеличение скорости роста сгустка (24%),
 - спонтанные сгустки (28 %)
 - хотя бы один признак гиперкоагуляции (52%)
 - Повышение фибриногена (18,1%)
 - Укорочение ТВ (16,5%)
 - Повышение количества тромбоцитов (11,6%)
 - Укорочение АЧТВ (8,3%)
 - Повышение Д-димера (2,7%)
 - Укорочение ПТВ (0%)
- 
- Большие лабораторные признаки
- Малые лабораторные признаки

Негематогенные тромбофилии

Паранеопластический тромбоэмболический синдром (синдром Труссо)

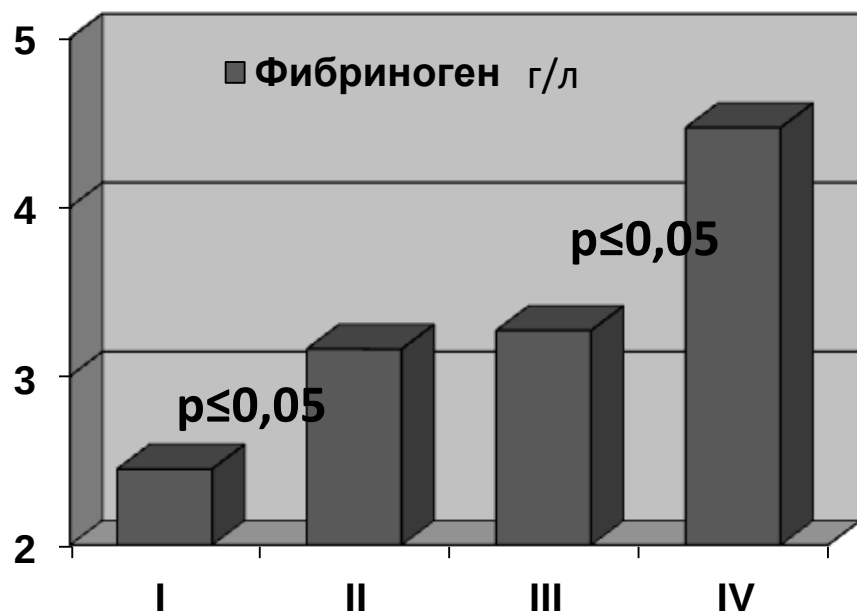
Рекомендации по профилактике тромботических осложнений (American Society of Clinical Oncology, ASCO):

- в группе больных, получающих оперативное лечение;
- в группе госпитализированных больных при отсутствии кровотечения или противопоказаний;
- в группе больных, получающих системную химиотерапию при использовании Талидомида, Леналидомида или дексаметазона

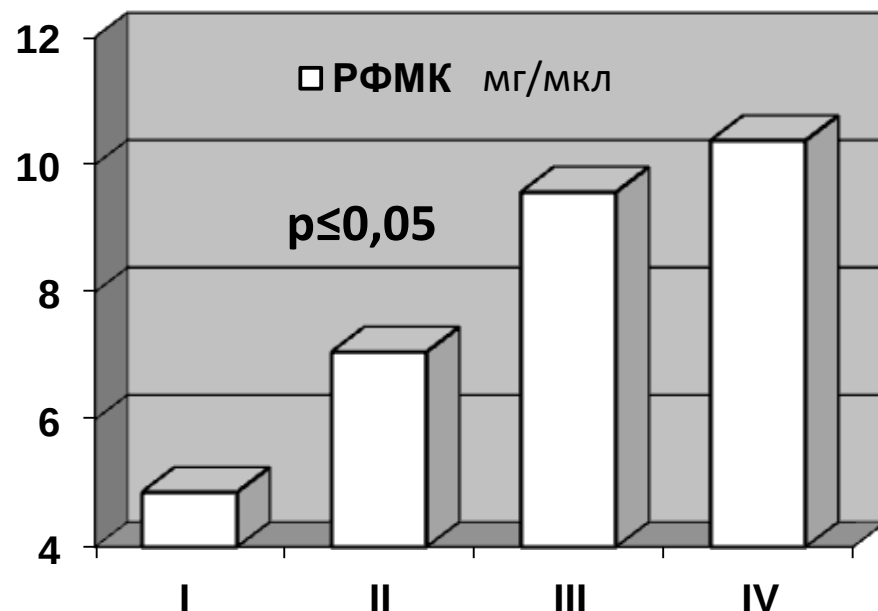
Лечение: НМГ или непрямые антикоагулянты (МНО 2–3,0)

Профилактика: НМГ или низкие дозы варфарина (МНО 1,5)

Первичные показатели гемостаза в зависимости от клинической стадии РШМ (n=130)

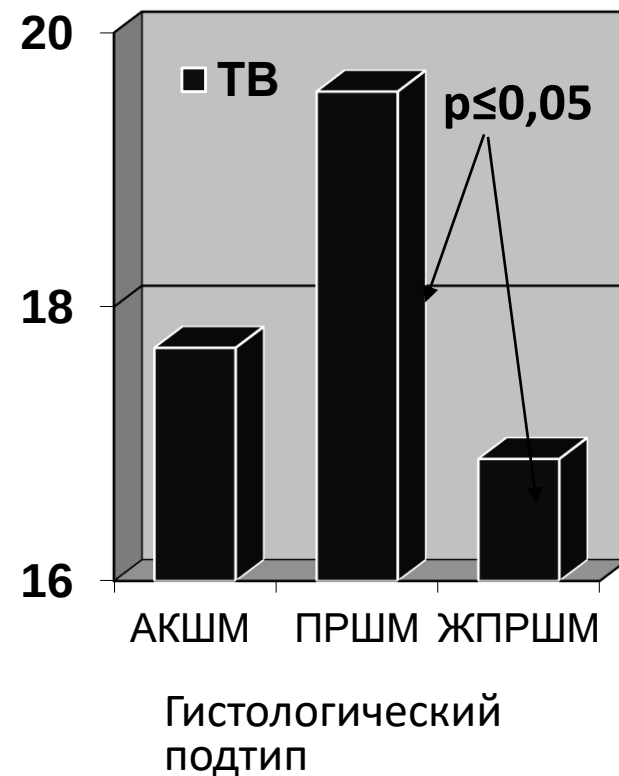
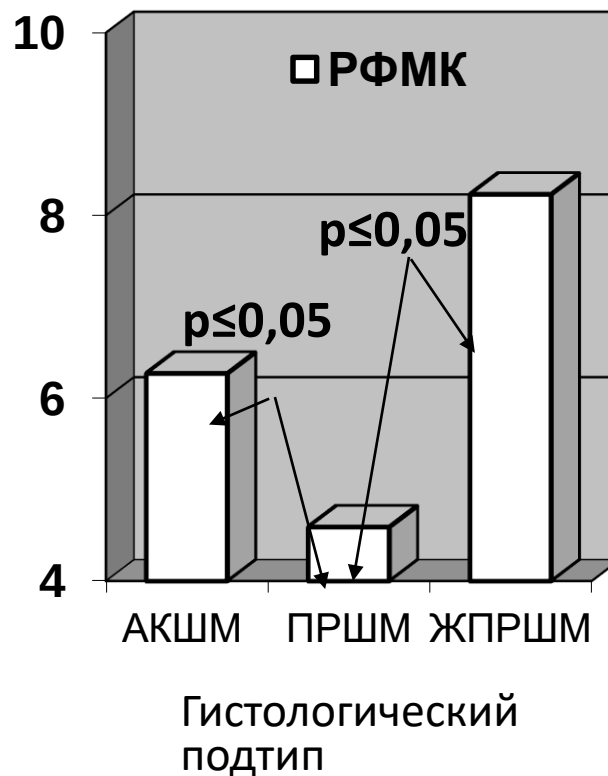
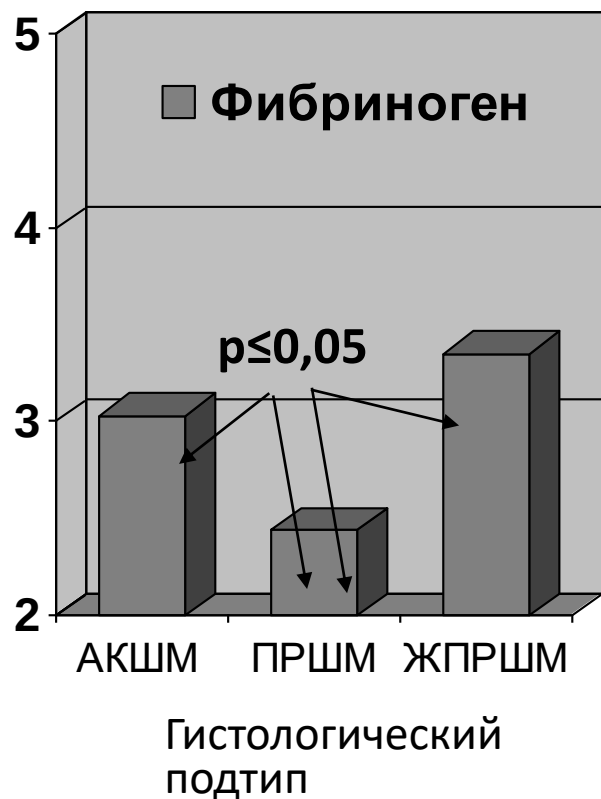


Стадия заболевания



Стадия заболевания

Первичные показатели гемостаза в зависимости от гистологического подтипа РШМ (n=130)



АКШМ – аденокарцинома
 ПРШМ – плоскоклеточный рак
 ЖПРШМ – железисто-плоскоклеточный рак

Негематогенные тромбофилии

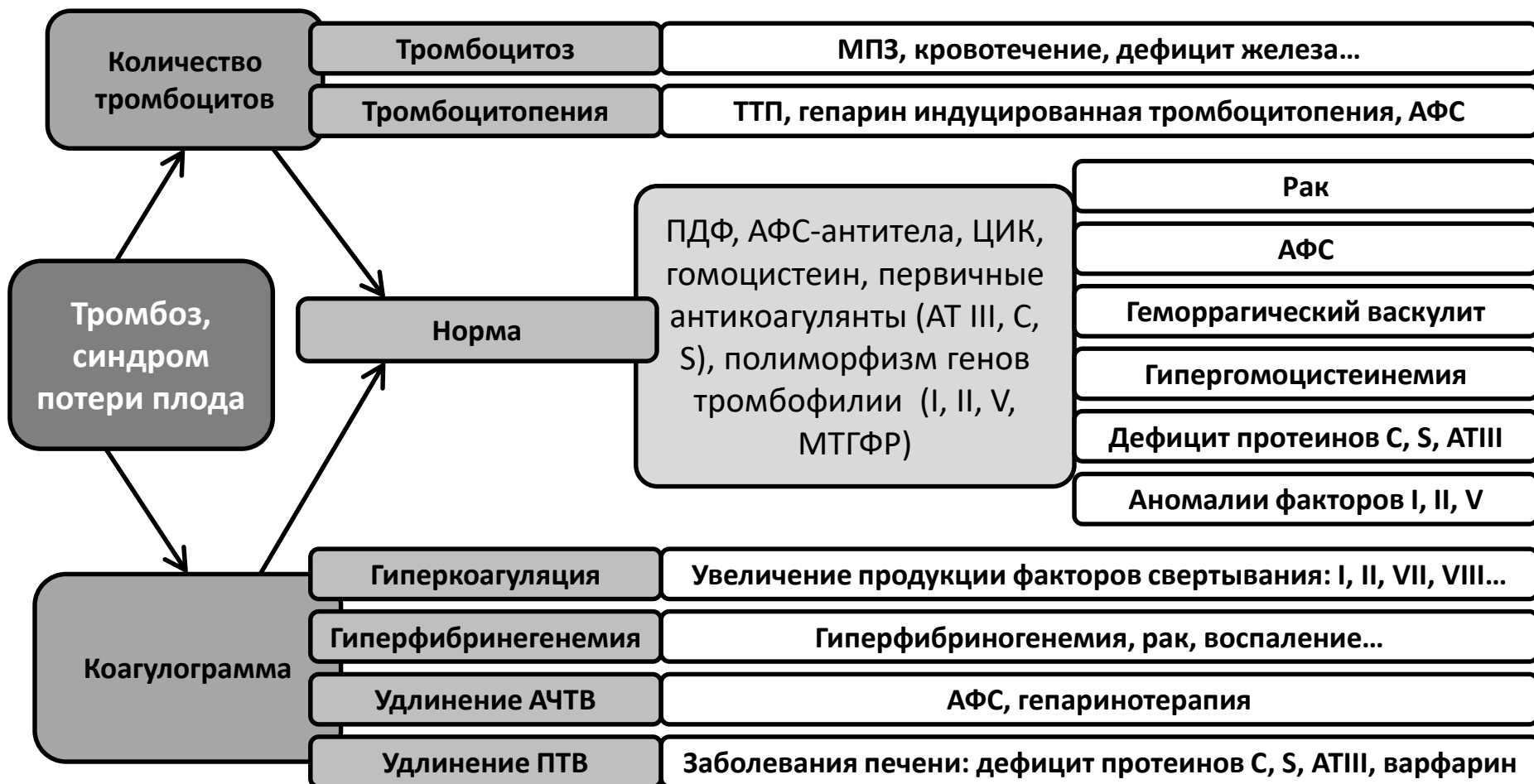
Паранеопластический тромбоэмболический синдром (синдром Труссо)

Профилактика (доза и сроки введения):

- Зависит от стадии заболевания
- Зависит от гистологического типа опухоли



Алгоритм дифференциальной диагностики тромбофилий (для врача-гематолога)



Спасибо за внимание!

Стуклов Николай Игорвич

Доктор медицинских наук

Профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН, руководитель курса гематологии.

Главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ Радиологии.

Москва, 2018