

Информационный материал предназначен исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках собраний и иных мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д

Коррекция системы свертывания крови в повседневной практике врача-гематолога: актуальные аспекты

Подготовлено по материалам ESMO 19-23 октября 2018

Губкин А.В к.м.н.

заведующий гематологическим отделением

г. Москва. Госпитальная пл. 3.

Главный военный клинический госпиталь им академика НН Бурденко
Министерства обороны РФ

15 марта 2019

Лекция проводится при поддержке компании «ВЕРОФАРМ»

VERFDB 190180 от 04.03.2019г.

1934 г.



Иосиф Абрамович Кассирский

ВЫДАЮЩИЙСЯ ТЕРАПЕВТ И ГЕМАТОЛОГ
АКАДЕМИК МЕДИЦИНЫ
ПРОФЕССОР

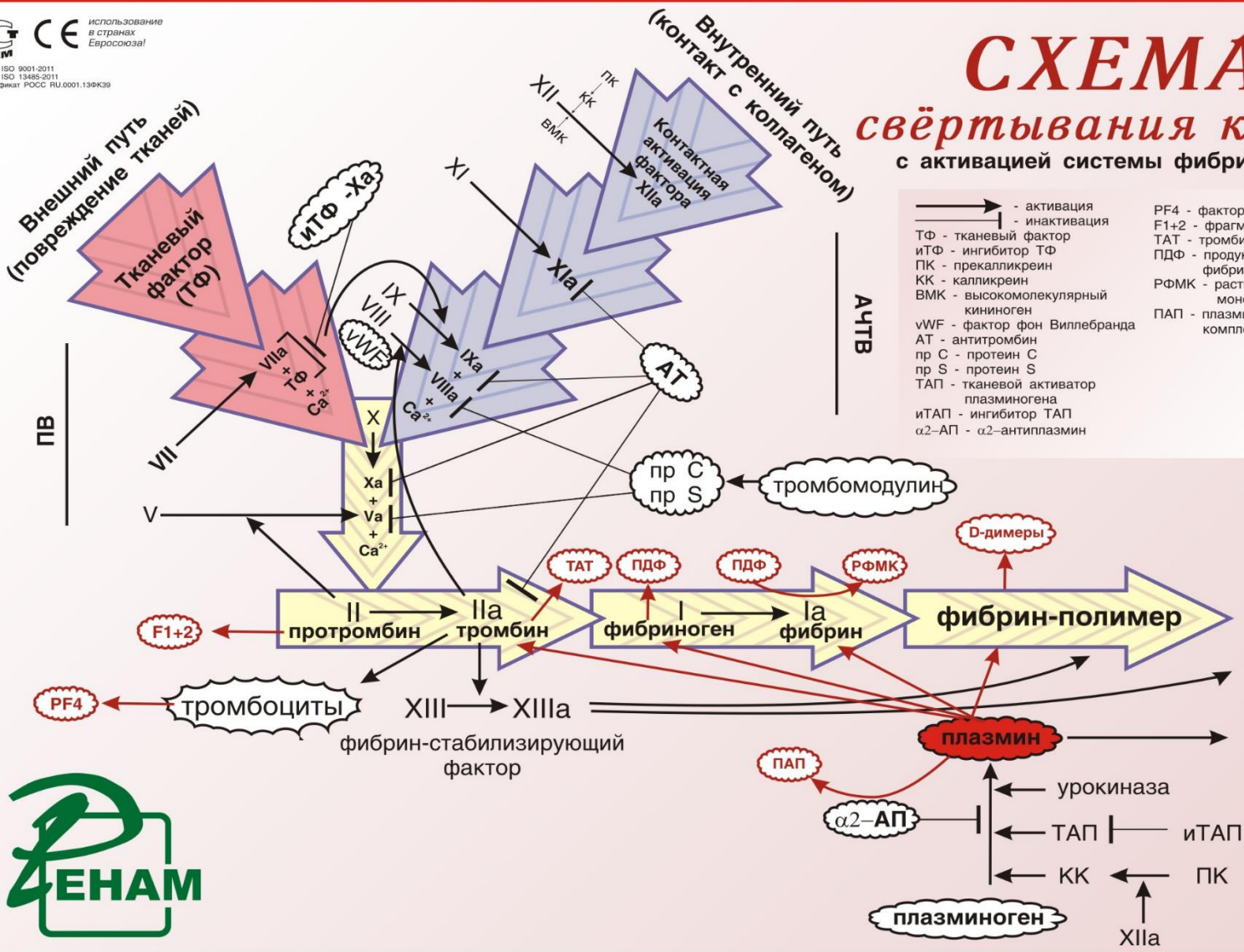
ИОСИФ АБРАМОВИЧ
КАССИРСКИЙ

РАБОТАЛ В БОЛЬНИЦЕ
С 1934 ПО 1966 ГОД



- **Тромбозы - основная причина смертности и инвалидизации пациентов во всём мире**
- **В РФ по данным международного исследования ENDORS факторы риска венозных тромбозов и ТЭЛА выявлены у 52% хирургических и 80% онкологических больных**

СХЕМА свёртывания крови с активацией системы фибринолиза



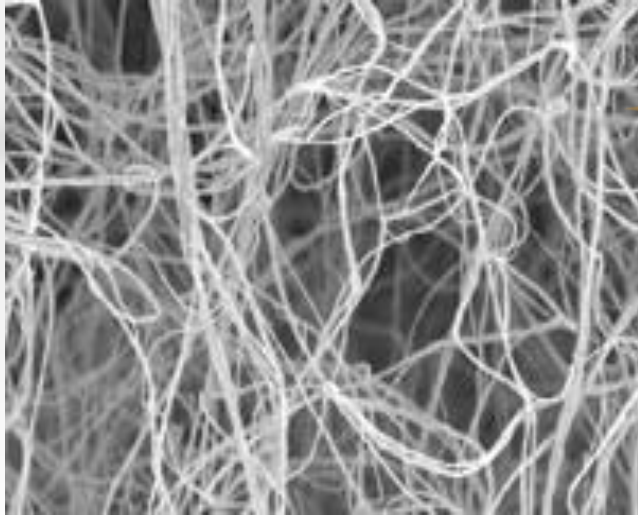
→ - активация
 ⊥ - инактивация
 TF - тканевый фактор
 иТФ - ингибитор TF
 ПК - прекалликреин
 КК - калликреин
 ВМК - высокомолекулярный кининоген
 vWF - фактор фон Виллебранда
 AT - антитромбин
 пр С - протеин С
 пр S - протеин S
 ТАП - тканевой активатор плазминогена
 иТАП - ингибитор ТАП
 α2-АП - α2-антиплазмин

PF4 - фактор 4 тромбоцитов
 F1+2 - фрагменты протромбина
 ТАТ - тромбин-АТ комплекс
 ПДФ - продукты деградации фибриногена/фибрина
 PФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы
 ПАП - плазмин-антиплазминовый комплекс

ТРОМБ



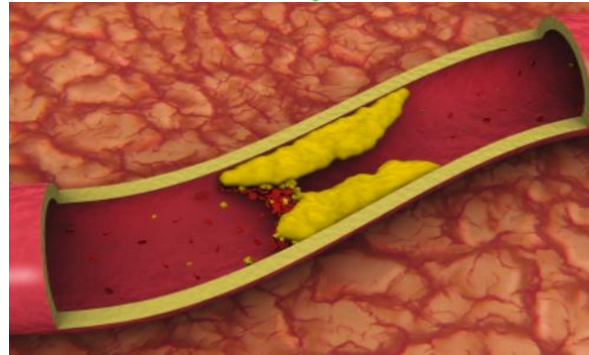
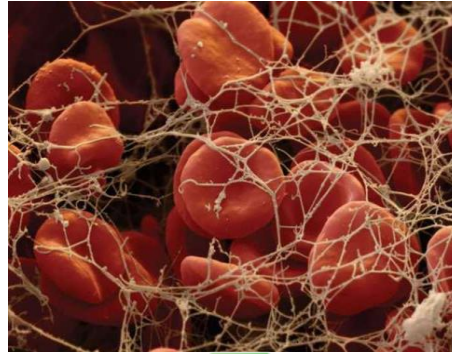
Сыворотка



Тромбоциты

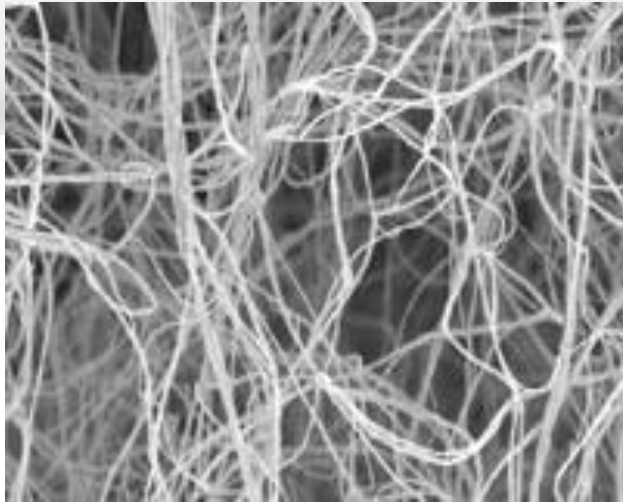


Тромб

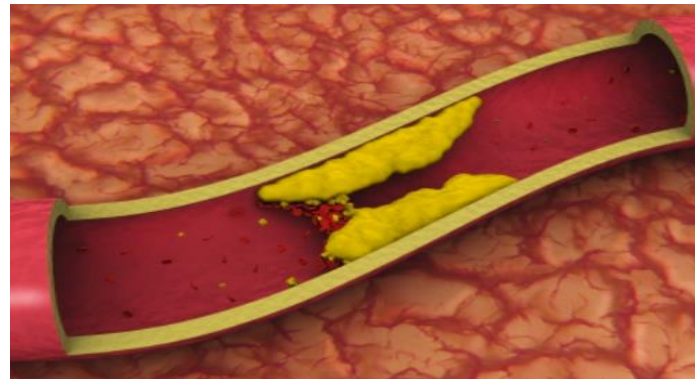


Фибринолиз

Тромбодинамика

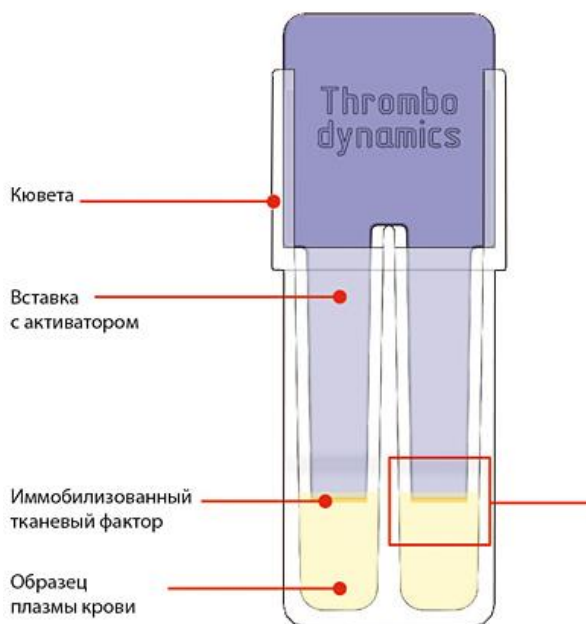


Агрегация тромбоцитов

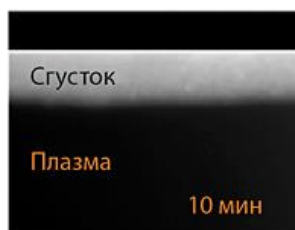
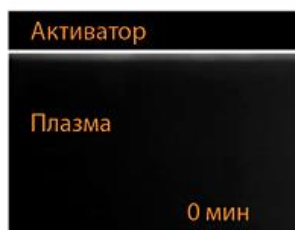


Фибринолиз

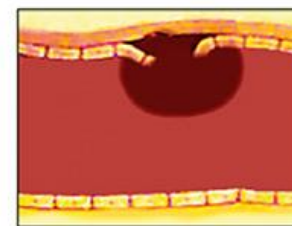
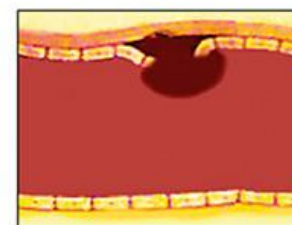
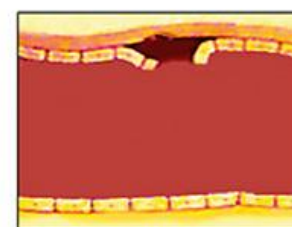
Тромбодинамика



Фотографии растущего в кювете фибринового сгустка



Схематическое изображение процесса роста сгустка in vivo



Время

Интерпретация результатов тромбодинамики

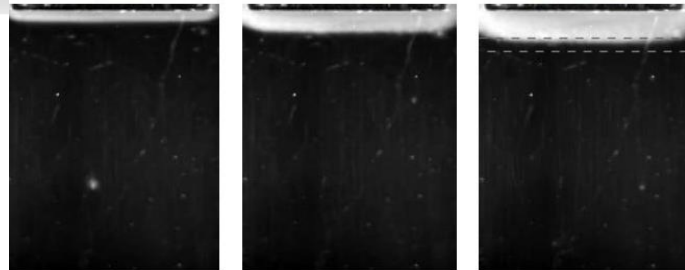
нормокоагуляция

Снимки:

5 мин

15 мин

30 мин

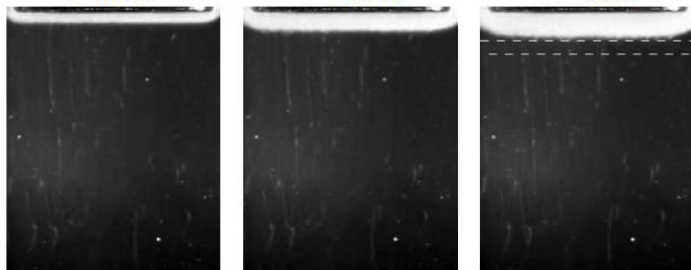


гипокоагуляция

5 мин

Снимки:
15 мин

30 мин

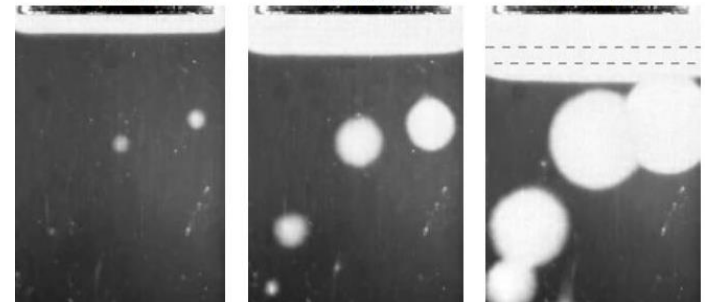


гиперкоагуляция

5 мин

Снимки:
15 мин

30 мин



Скорость роста V , [мкм/мин]

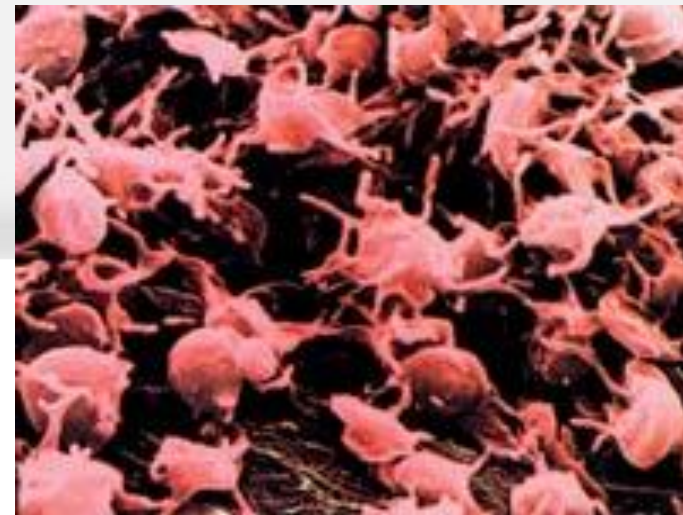
[20-29]

Начальная скорость V_i , [мкм/мин]

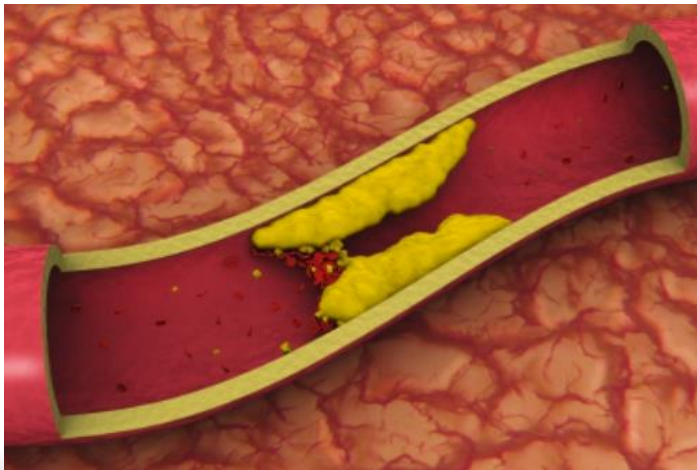
[38-56]

Тест агрегации тромбоцитов

АДФ-0 от 0 до 1,5
(Спонтанная агрегация)

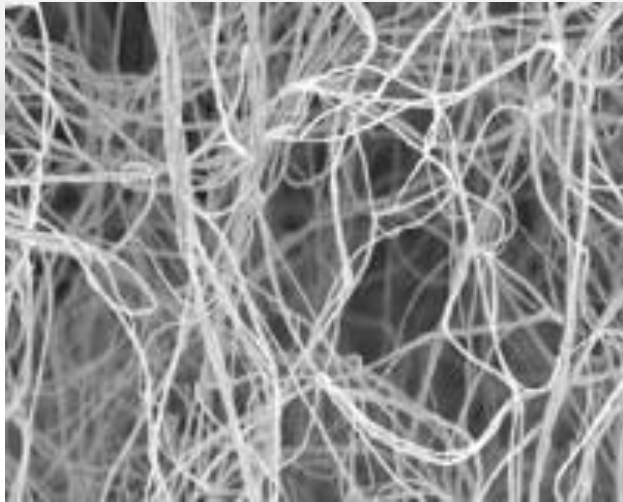


Оценка результатов **фибринолиза**

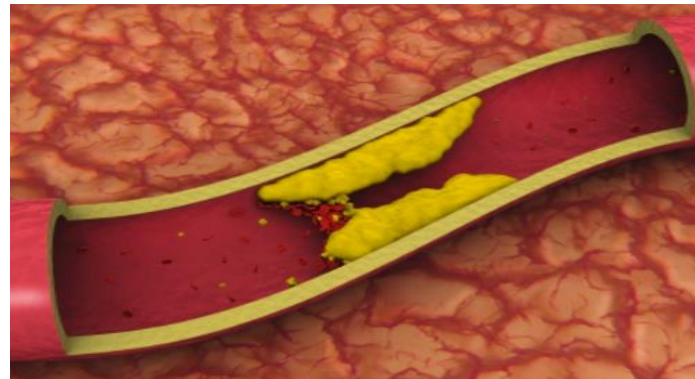
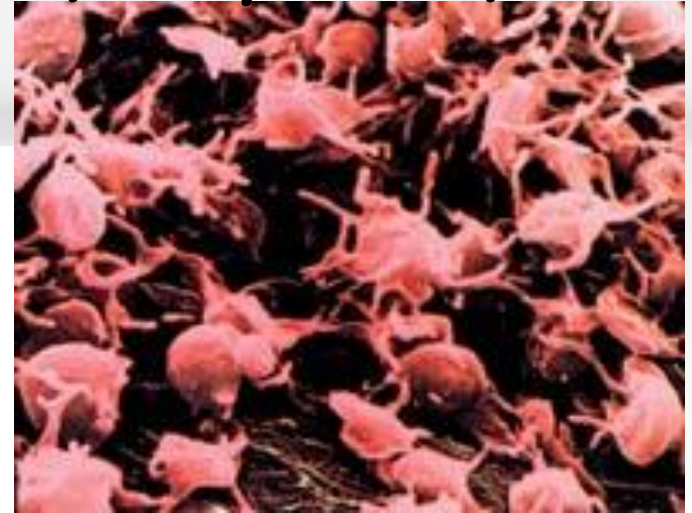


200-600 сек.

Тромбодинамика



Агрегация тромбоцитов



Фибринолиз

Онкологические
заболевания

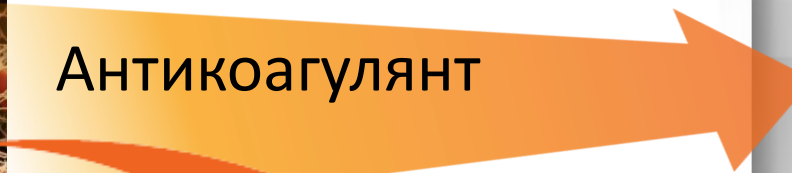
Инфекционные
заболевания

Травмы



Антикоагулянт

death



Факторы риска развития тромботических осложнений

- антифосфолипидный синдром
- генетическая тромбофилия (FVL, G20210, PAI-I 4G/4G, дефицит природных антикоагулянтов, MTHFR)
- злокачественные новообразования
- травмы
- длительная иммобилизация
- хирургические вмешательства
- беременность и послеродовый период
- центральный венозный катетер и другие внутрисосудистые дивайсы
- сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение
- инфекционные заболевания (ВИЧ-инфекция, герпес-вирусы, ЦМВ и т.д.)
- нефротический синдром
- лекарственная (оральные контрацептивы, оральные антикоагулянты, НовоСевен, концентрат протромбинового комплекса, L-аспарагиназа)
- гематологические заболевания (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, лимфома Ходжкина, лимфома из клеток маргинальной зоны селезёнки, ПНГ)

1. Page HВ (монография) Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы 2013г

2. Alexander T Cohen et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Indian Med.Journal* 2012 Jul;136(1):60-7. 2008

наследственные дефекты гемостаза

- мутация Лейдена, мутация протромбина, PAI-1 4G/4G, АФС - Фиброз печени
MTHFR — тромбозы, преэклампсия, HELLP синдром.
- PAI-1 - привычное невынашивание, «неразвивающаяся» беременность, ретрохориальные гематомы, синдром ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ.

1. Olivier Kocher MD et al. Obstetric Complications in Patients with Hereditary Thrombophilia Identified Using the LCx Microparticle Enzyme Immunoassay A Controlled Study of 5,000 Patients American Journal of clinical pathology 2007 Vol127, p68-75
Pp. 68 - 75

2. C.Serg et al. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systemic review of the causal association Archives of Gynecology and Obstetrics March 2015e, Vol 291, p671-679

3. Блинцкая С.Л Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании

Патологические состояния, ассоциированные с наследственными дефектами гемостаза (2)

Мутация Лейдена, мутация протромбина, MTHFR, АФС, дефицит протеина С, протеина S, мутация тромбомодулина - тромбозы сосудов твёрдой мозговой оболочки; инсульты в молодом возрасте.

MTHFR - нейродегенеративные заболевания

Клинический случай №1

Пациент П, 60 лет

ЦМВ –инфекция,
подтверждено ПЦР и
высокими титрами АТ класса
М и G;

Тромбоз брюшной аорты на
инфраренальном уровне

Резекция толстого кишечника???

Резистентность к терапии иммуносупрессивными и
гормональными препаратами (ГКС)

Тотальный язвенный колит с ретроградным илеитом. Фебрильная
лихорадка



Состояние гемостаза на момент диагностики тромботического осложнения

АЧТВ 33,7 сек (28.00-40.00)

Протромбин по Квику 75% (70,00-120,00)

Тромбиновое время 16,3 сек (14.00-21.00)

Фибриноген 403 мг/дл (200,00-400,00)

РФМК **21,00** мг/дл (3,0-4,0)

D-димер 0,31 мг/дл (0,00-0,50)

Волчаночный антикоагулянт-отрицательный

Тромбодинамика

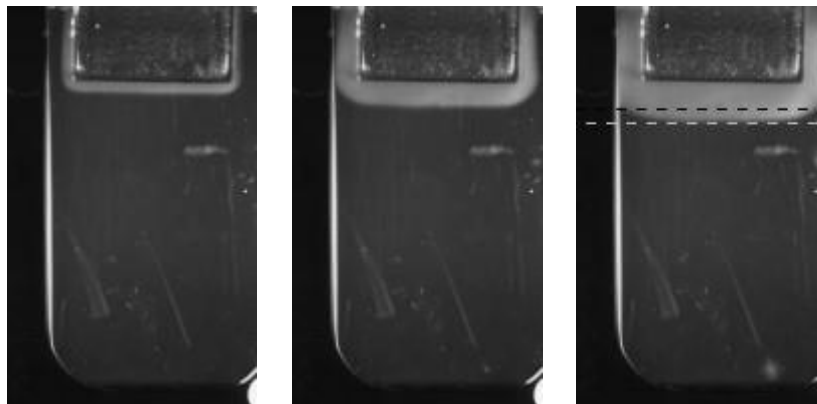
Скорость роста сгустка

38,1 мкм/мин (20,0-29,0)

Начальная скорость

68,5 мкм/мин (38,0-56,0)

Размер 1503 мкм (800-1200)



Терапия

- Противовирусная терапия: Вальцит 1800 мг/сутки
- Эноксапарин натрия 1,0 мл (10000МЕ) в сутки
- Постепенная отмена преднизолона
- Симптоматическая терапия (Нексиум, Креон, Имодиум)

Результат - нормализация стула, нормализация температуры, восстановление электролитный нарушений, постепенная отмена ГКС

Резекция толстого кишечника?

Цель терапии гиперкоагуляционных состояний:

**Лечебная, управляемая и
безопасная гипокоагуляция**

Клинический случай №2

Пациент М, 40 лет

- **острый миелобластный лейкоз М1 вариант**
- гиперлейкоцитоз 113тыс.,
тромбоцитопения 54тыс., бластные клетки 92%
- в миелограмме: бластные клетки 92%, МГЦ abs
- полная моносомия 14-ой хромосомы в 10%, 6%
полная моносомия 5-ой хромосомы

Патологические процессы

- окклюзирующий тромбоз задней большеберцовой и подколенной артерии справа
- Q-образующий острый инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка
- неокклюзирующий тромбоз наружной яремной вены, подключичной вены, V.сerhalica
- Острый парапроктит
- гомозиготная мутация фибриногена - β

Состояние гемостаза на момент диагностики

АЧТВ 34,9 сек (28.00-40.00)

Протромбин по Квику 75% (70,00-120,00)

Тромбиновое время 14,6 сек (14.00-21.00)

Фибриноген 591 мг/дл (200,00-400,00)

РФМК 12,00 мг/дл (3,0-4,0)

D-димер 13,8 мг/дл (0,00-0,50)

Волчаночный антикоагулянт-отрицательный
Активность антитромбина III 109% (80-120)

Тромбодинамика

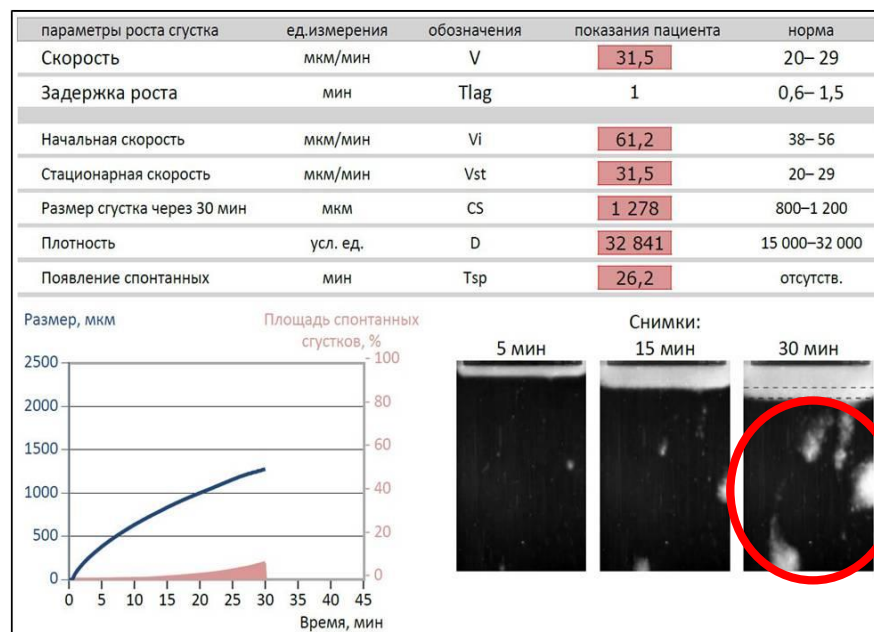
Скорость роста сгустка

31,5 мкм/мин (20,0-29,0)

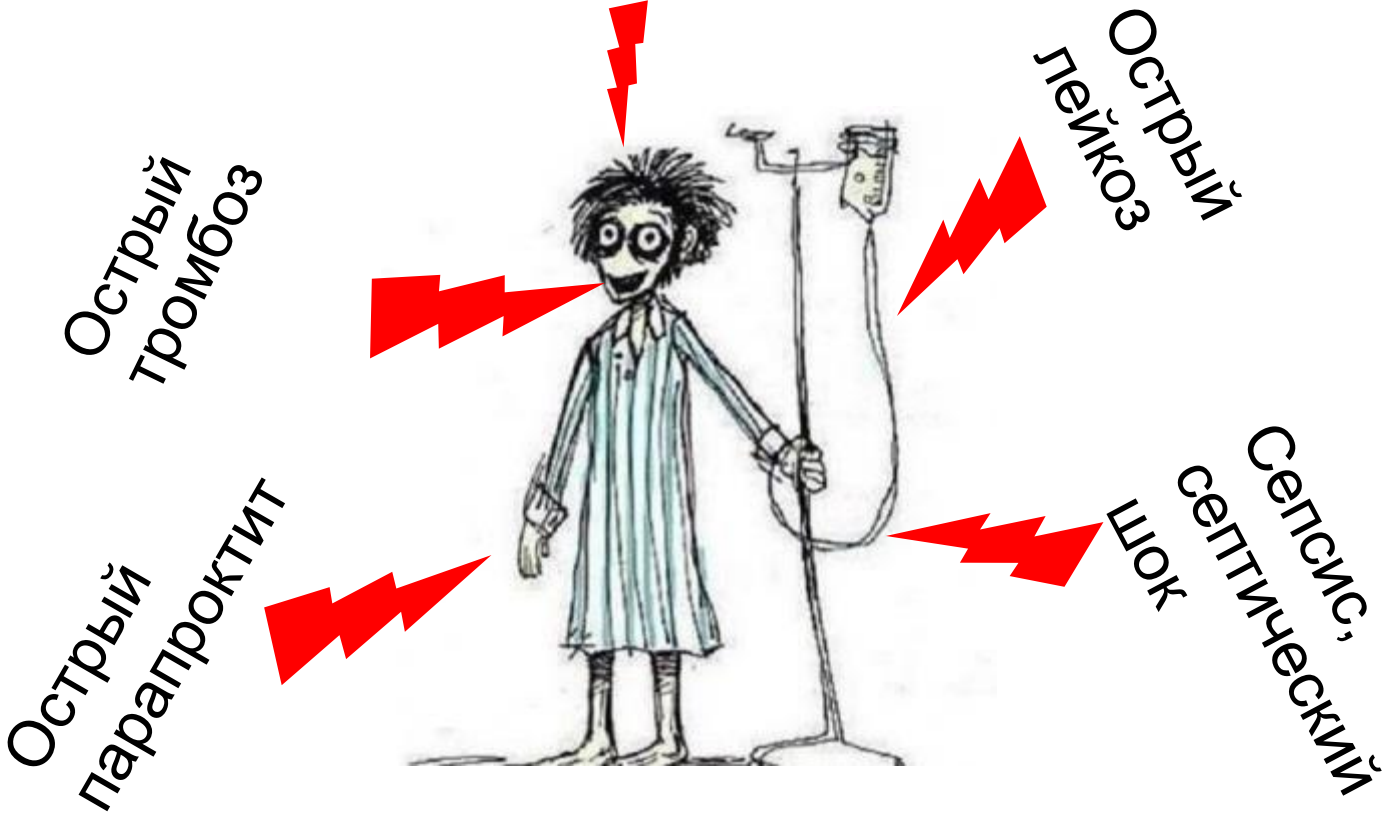
Начальная скорость 61,2 мкм/мин (38,0-56,0)

Размер сгустка 1278 мкм (800-1200)

Плотность сгустка 32841 (15000-32000)



Острый инфаркт миокарда



Терапия

- перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии
- антикоагулянтная терапия- Эноксапарин натрия 1,2 мл/сут (12000 МЕ) (несмотря на тромбоцитопению!)
- химиотерапия (доксорубицин инкубирован на эритроцитах)
- антибактериальная терапия
- трансфузия тромбоконцентрата

результат лечения - в течение 2 лет сохраняется ремиссия острого лейкоза, нет тромботических осложнений, нет изменений на ЭКГ

Клинический случай № 3

Пациентка Е, 28 лет.

В течение года получает химиотерапевтическое лечение по поводу эпителиоидноклеточной мезателиомы

Осложнения: три эпизода ОНМК
тромбозы яремной, подмышечной, подключичной вен, нижней полой вене, подвздошной вены.
Лимфостаз левой руки.

Показатели гемостаза до начала лечения

волчаночный антикоагулянт обнаружен

Активность антитромбина III-93%

АЧТВ 36,4 сек (28.00-40.00)

Протромбин по Квику 113 (70,00-120,00)

Тромбиновое время 17,4 сек (14.00-21.00)

Фибриноген 311 мг/дл (200,00-400,00)

РФМК 6,5 мг/дл (3,0-4,0)

D-димер 0,6 мг/дл (0,00-0,50)

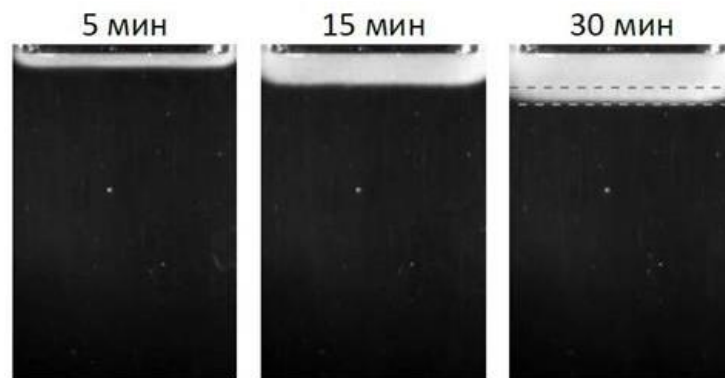
Скорость роста сгустка

33,9 мкм/мин (20,0-29,0)

Начальная скорость

63,8 мкм/мин (38,0-56,0)

Размер сгустка 1335 мкм (800-1200)



- НМГ в максимальной дозе 16000 МЕ/день

Результат:

Реканализация всех тромбозов.

Купирование лимфостаза.

Выполнена операция по удалению остаточной опухоли

Пациентка 39лет

**Тромбоз подколенной артерии.
Наркотические боли
Некроз большого пальца.**



= Пациентка 39 лет

Обследование: Ig G к цитомегаловирусу в 1500 раз выше нормы
Волчаночный антикоагулянт положительный
Гомозиготные полиморфизмы генов тромбофилии.
Выраженная гиперкоагуляция.

Диагноз: Острая цитомегаловирусная инфекция.
Антифосфолипидный синдром.
Наследственная тромбофилия.
Гиперкоагуляционный синдром.
Острый тромбоз подколенной артерии.
Некроз большого пальца левой ноги. Болевой синдром.

Пациентка 39 лет



Лечение: Вальцит 1800 мг в день
Обменный плазмаферез.
Эноксапарин натрия 0,6 мл 2 раза в день
Алпростадил 20 мг в сутки.
Витаминотерапия



Пациентка 35 лет

Диагноз: Диффузная В-крупноклеточная лимфома GCB типа с поражением забрюшинных лимфоузлов

(солитарная опухоль до 6 см).

Получила 1 курс ПХТ по программе R-CHOP.

На 3-й день перерыва терапии сильнейшие боли в животе. Установлен спинальный катетер с болюсным введением промедола. Четырежды выполнено МСКТ органов брюшной полости.

Консультирована в 3 ведущих онкогематологических учреждениях Москвы.

Диагноз: Парез поперечноободочной кишки.

АЧТВ - 22 с

Лечение:

- 1) Срочная инъекция эноксапарина натрия 0,8 мл.
(через 3 часа болевого синдрома нет)
- 2) Эноксапарин натрия 0,6 мл 3 раза в день.
- 3) Обменный плазмаферез.

Коагулологический диагноз: Антифосфолипидный синдром
(импланты, ДБККЛ, семейный анамнез).

Наследственная тромбофилия ? (полиморфизмы в работе)

Острый мезентериальный тромбоз.

Через 3 суток возобновился самостоятельный стул. Продолжена плановая полихимиотерапия.

Пациентка 45 лет.

Диагноз Миелопролиферативное заболевание.

Эссенциальная тромбоцитемия.

- Тромбоцитоз **2 млн/мкл**
- JAK-2 позитивный.
- гистологическое подтверждение.

Показана терапия гидреа и аспирином ...

- Но:
- Агрегация тромбоцитов резко снижена.
 - Выраженная гиперкоагуляция.
 - тромбоз сосудов нижних конечностей.

Показана терапия антикоагулянтами...

Терапия эноксапарином натрия ежедневно **в течение 3 лет.**

Результат: жалоб нет

Уровень тромбоцитов **400-500 тыс/мкл.**

Цель терапии гиперкоагуляционных состояний:

**Лечебная, управляемая и
безопасная гипокоагуляция**

