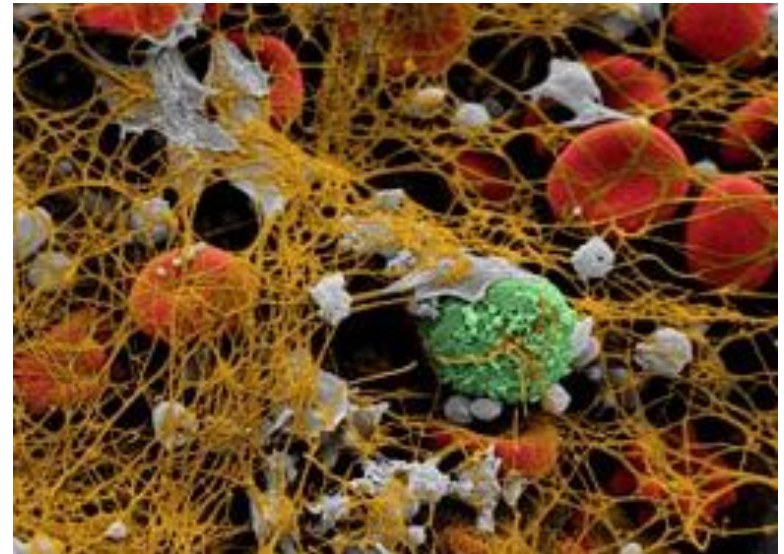


# Наследственные тромбофилии



И.В.Зотова

Кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики  
ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ

# Правила эффективного тестирования на наследственную тромбофилию



- Какие факторы исследовать
- Как и когда проводить исследование
- Кому назначать тестирование среди «здоровых»
- Кому назначать тестирование среди «больных»
- Что делать с результатами

**Научные и, возможно, практические перспективы...**

European Genetics Foundation; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; International Union of Angiology; Mediterranean League on Thromboembolism, Nicolaidis AN, Breddin HK, Carpenter P, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2005; 24: 1-26.

Pernod G, Biron-Andrieux C, et al. Genetic testing for thrombophilia: a systematic review of the literature and thrombosis; French guidelines. *J Mal Vaiss* 2010; 19: 209-220.

Evaluation of Genom

Working Group. Recommendations from the ESCAP Working Group. Routine

testing for Factor

adults with a hi

family members.

NICE. Venous t

boembolic diseas

London: Nationa

Kearon C, Akl E

Antithrombotic

tion of thrombo

Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e419S-94S.

*J Thromb Thrombolysis* (2016) 41:154–164  
DOI 10.1007/s11239-015-1316-1

## Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia

Scott M. Stevens<sup>1,2</sup> · Scott C. Woller<sup>1,2</sup> · Kenneth A. Bauer<sup>3</sup> · Raj Kasthuri<sup>4</sup> · Mary Cushman<sup>5</sup> · Michael Streiff<sup>6</sup> · Wendy Lim<sup>7</sup> · James D. Douketis<sup>7</sup>

...тестирование на генетическую тромбофилию не должно выполняться в большинстве ситуаций.

**Должно быть выполнено только тогда, когда полученная информация может изменить лечебную тактику...** Во всех случаях требуется оценка потенциального риска от выполнения тестирования...



# Есть много друг Горацио на свете...

## Тромбофилии – разная степень доказанности!

© American College of Medical Genetics and Genomics

ACMG PRACTICE GUIDELINES

Genetics  
in Medicine

Анализ полиморфизмов гена MTHFR – частое назначение врачей при обследовании на тромбофилию. Ранее предполагалось, что снижение ферментативной активности MTHFR приводит к развитию гипергомоцистеинемии и ассоциировано с увеличением риска венозных тромбозов, ИБС и осложнений у беременных. Крупные мета-анализы не подтверждают значимой ассоциации между полиморфизмом гена MTHFR и рисками венозных и артериальных тромбозов. Данные свидетельствуют, что тестирование по данному гену дает минимальную клиническую пользу и не должно проводиться как часть рутинного тестирования на тромбофилию (Американская коллегия медицинской генетики и геномики, 2013)

venous thromboembolism, coronary heart disease, and recurrent pregnancy loss. Recent meta-analyses have disproven an association between hyperhomocysteinemia and risk for coronary heart disease and between MTHFR polymorphism status and risk for venous

*Genet Med* 2013;15(2):153–156

**Key Words:** folic acid; homocysteine; MTHFR polymorphism; thermolabile variant; thrombophilia; thrombosis

# Как тестировать?



| Тромбофилии                           | Метод  |
|---------------------------------------|--|
| Дефицит АТ III                        | ИФА, оценка активности коагулогическим методом                 |
| Дефицит протеина С                    | Иммунохимический, коагуляционный, метод хромогенных субстратов |
| Дефицит протеина S                    | Иммунохимический, коагуляционный                               |
| Лейденовская мутация в гене фактора V | Оценка резистентности к ПрС (коагулогически), ПЦР              |
| Ген протромбина G20210A               | ПЦР (оценка по уровню ПВ, ПТИ – не информативна!)              |

# АФЛС: диагностика

**АФЛС — системное аутоиммунное заболевание, клинически проявляется артериальным/венозным тромбозом различной локализации, либо синдромом невынашивания беременности, и обязательно имеется хотя бы один из лабораторных признаков, выявленный, как минимум, дважды в течение 12 недель**

| Клинические критерии                         | Описание и комментарии  |
|--|---|
| <b>1. Сосудистый тромбоз</b>                 | Один или несколько эпизодов артериального, венозного или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе (за исключением тромбоза поверхностных вен). Тромбоз должен быть подтвержден инструментально или морфологически. При морфологическом исследовании тромбоз не должен сочетаться с воспалительными изменениями стенки сосуда. |
| <b>2. Невынашивание беременности:</b>        | (a) Одна или более смерть плода от 10 и более недель беременности, подтвержденная нормальной морфологией плода при ультразвуковом исследовании или морфологически   |
|  | (b) Одни или более преждевременные роды морфологически нормального новорожденного на сроке от 34 недель беременности в результате тяжелой пре-эклампсии, эклампсии или плацентарной недостаточности   |
|  | (c) три или более необъяснимых спонтанных аборта на сроке до 10 недель беременности, при исключении анатомических, гормональных и генетических причин невынашивания.  |
| <b>Лабораторные критерии</b>                 |   |
| <b>1. Волчаночный антикоагулянт (ВАК):</b>   | Положительный лабораторный тест на ВАК обнаруженный два или более раз, с промежутком между исследованиями не менее 12 недель, с помощью комплекса из скринингового, подтверждающего и корректирующего коагулологических тестов в соответствии с требованиями Международного общества изучения тромбозов и гемостаза                   |
| <b>2. Антикардиолипидные антитела (АКЛА)</b> | Обнаружение АКЛА классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в среднем или высоком титре (т.е. >40 GPL или MPL, или более 99ого перцентиля здоровой популяции), повторно обнаруженные через не менее чем 12 недель, выявленные с помощью стандартизованной ИФА – тест системы  |
| <b>3. Антитела к бета-2 гликопротеину</b>    | Обнаружение классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в титре более 99ого перцентиля здоровой популяции, выявленные с помощью стандартизованной ИФА – тест системы   |

**Необходимо избегать установки диагноза АФС если менее 12 недель или более 5 лет разделяют положительные лабораторные результаты и клинические проявления.**

# Правила тестирования



Тромбофилии

Метод

Дефицит АТ III

ИФА, оценка активности коагулогическим методом

Дефицит протеина С

Иммунохимический, коагуляционный, метод хромогенных субстратов

Дефицит протеина S

Иммунохимический, коагуляционный

Лейденовская мутация в гене фактора V

Оценка резистентности к ПрС (коагулогически), ПЦР

Ген протромбина G20210A

ПЦР (оценка по уровню ПВ, ПТИ – не информативна!)

**АФЛС (тесты дважды с**

**интервалом 12 недель – 5 лет)**

IgG или IgM к кардиолипину, IgG/M к  $\beta$ 2ГП, волчаночный антикоагулянт

- Генетические тесты – в любое время
- АТ к кардиолипину и  $\beta$ 2ГП – в любое время
- ВА – можно на фоне гепарина, но часто ложноположит. результаты
- Активность/уровень факторов - **минимум через 2 (4) недели после отмены антикоагулянтов, не ранее 3 месяцев от эпизода венозного тромбоза**
- Беременность – сильное влияние на уровень протеина S

# Правила тестирования

## Правила тестирования «больных»

Не выполнять анализы во время диагностики венозного тромбоза/ТЭ

Не выполнять анализы в первые три месяца после эпизода венозного тромбоза/ТЭ

Целесообразен двухступенчатый алгоритм:

1 этап – генетические тесты (Лейденовская мутация и полиморфизм G20210A гена протромбина) + антитела к кардиолипину и  $\beta$ 2ГП – на фоне приема антикоагулянтов

При отрицательных результатах – отмена антикоагулянтов, мин через 2 нед. –

2 этап – оценка активности/уровней АТIII, протеинов С и S, ВА

## Правила тестирования «здоровых», желательно

- До наступления беременности
- До начала приема эстрогенов



| Тип тромбофилии<br>Метод  |                  | Возможность оценки в клинических ситуациях (да/нет) |              |     |     |          |      |
|---|------------------|---|--------------|-----|-----|----------|------|
|   |                  | Острый тромбоз (3 месяца)                           | Беременность | НФГ | НМГ | Варфарин | ПОАК |
| <b>Дефицит АТ (уровень АГ)</b>  | Иммунологический | нет   | нет          | нет | нет | нет      | нет  |
| <b>Дефицит АТ, активность</b>   | Коагулогический  | нет   | нет          | нет | нет | нет      | нет  |
| <b>Дефицит ПрС (уровень АГ)</b>   | Иммунологический | ?   | ?            | да  | да  | нет      | да   |
| <b>Дефицит ПрС (активность)</b>   | Коагулогический  | ?   | ?            | да  | да  | нет      | нет  |
| <b>Дефицит ПрS (уровень АГ)</b>   | Иммунологический | нет   | ?            | да  | да  | нет      | да   |
| <b>Дефицит ПрS (активность)</b>   | Коагулогический  | нет   | ?            | да  | да  | нет      | нет  |
| <b>Лейденская мутация гена F5</b>   | ПЦР              | да  | да           | да  | да  | да       | да   |
| <b>Лейденская мутация гена F5 (оценка резистентности к активированному ПрС)</b> | Коагулогический  |   |              |     |     |          |      |
| <b>Мутация G20210A гена F2</b>  | ПЦР              | да  | да           | да  | да  | да       | да   |

# У кого искать?



|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Первичная профилактика</b> | <b>Вторичная профилактика</b>   |
| Беременные                    | Венозные тромбозы, ТЭЛА   |
| Прием эстрогенов              | Парадоксальные артериальные ТЭ  |
| Семейный анамнез по ВТЭ       | НМК, ИМ/ИБС   |
| Общая популяция               | Осложнения беременности: <ul style="list-style-type: none"><li>• эпизод необъяснимой гибели здорового плода после 10 нед</li><li>• преждевременные роды до 34 нед здоровым плодом на фоне явлений преэклампсии или тяжелой плацентарной недостаточности</li></ul> |
| Прием варфарина               |   |
|                               |   |

# Дети: первичная профилактика

Риск развития ВТ у здоровых детей крайне низкий (0,07/100000) — Andrew M, Blood, 1994;83:1251-7

Риск развития ВТ различается по возрастным периодам:

- **Первый пик:** неонатальный период (5,1/100000), факторы риска: асфиксия, РДС, СД у матери, инфекции, некротический энтероколит, дегидратация, нефротический синдром, полицитемия)
- **Второй пик:** половое созревание, факторы риска: курение, беременность, ожирение, гормональные контрацептивы — Nowak-Gottl U, Path Haem Thromb, 2003;33(5-6):269-74

**Эффективная профилактика – устранение провоцирующих факторов**

# Дети: первичная

# профилактика

**Рекомендации Американской педиатрической академии (2001), Американской коллегии медицинских генетиков (1995)**

- Не тестировать здоровых детей без семейного анамнеза
  - Рутинно не тестировать здоровых детей с семейным анамнезом ВТЭ/наследственной тромбофилией
  - Нет рекомендаций по приему антикоагулянтов для первичной профилактики в зависимости от результатов тестирования
  - **Тестирование может быть целесообразным только в случае, если результат меняет лечебную тактику**
1. Девушки с семейным анамнезом ВТ в период полового созревания, планирующие прием оральных контрацептивов (положительный результат – использование прогестеронсодержащих препаратов) - ?
  2. Подростки с ожирением (или другими факторами риска) с семейным анамнезом ВТ в случае развития ситуаций высокого риска (перелом бедра) - ?

# Дети: вторичная профилактика

**95% венозных тромбозов у детей ассоциировано хотя бы с одним клиническим фактором**

- Тромбозы, ассоциированные с центральным венозным катетером – слабая связь с тромбофилией
- Тромбоз почечных вен – ОШ 15,6 для наследственной тромбофилии
- Тромбоз церебральных вен – ОШ 5,5 для Лейденовской мутации, недостоверно для гена протромбина

**Риск рецидива ВТ при наличии тромбофилии у детей низкий (ОШ 1,88-4,46)**

**Не рекомендуется пролонгировать терапию антикоагулянтами в зависимости от результатов тестирования (рекомендации АССР, 2012)**



# Тестирование детей: резюме

- Не рекомендуется для первичной профилактики
- Не рекомендуется для вторичной профилактики
- Тестирование может быть рассмотрено по достижении ребенком возраста, когда он самостоятельно сможет взвесить ЗА и ПРОТИВ (целесообразно, учитывая физиологические колебания уровней естественных антикоагулянтов у детей!)
- Только в случае, если меняется лечебная тактика



# Взрослые: первичная профилактика

«Здоровые» люди, но вдруг они несут груз генетических проблем?

| Thrombophilia                     | Prevalence  | Relative ( <i>absolute annualized</i> ) risk of Initial VTE <sup>a</sup> |
|-----------------------------------|-------------|--|
| FVL                               | 2–7 %       | 3.48–5.51  |
| Heterozygous                      |             | (0.05–0.2 %)   |
| FVL                               | 0.06–0.25 % | 6.79–19.29   |
| Homozygous                        |             | (0.8 %)  |
| PGM                               | 1–2 %       | 2.25–3.48  |
| Heterozygous                      |             | (0.13 %)   |
| PGM                               | Rare        | 2.19–20.72   |
| Homozygous                        |             |  |
| Compound FVL & PGM Heterozygosity | 0.1 %       | 1.13–5.04  |
|                                   |             | (0.42 %)   |
| PC deficiency                     | 0.2–0.5 %   | 10   |
|                                   |             | (0.4–2.3 %)  |
| PS deficiency                     | 0.1–0.7 %   | 9.6  |
|                                   |             | (0.7–3.2 %)  |
| AT deficiency                     | 0.02 %      | 10–30  |
|                                   |             | (1.2–4.4 %)  |
| APS                               | 2 %         | 7  |



- **Тестирование в общей популяции абсолютно нецелесообразно**
- Антикоагулянты для первичной профилактики не должны назначаться независимо от наличия генетических дефектов системы гемостаза, так как риск кровотечений однозначно выше риска развития первого тромбоземболического события

**АССР 2012, NICE 2012**

# Взрослые: первичная профилактика

«Здоровые» люди, но они точно несут груз генетических проблем

- Семейный анамнез ВТ
- Семейный анамнез тромбофилии

| Thrombophilia  | Prevalence  | Relative ( <i>absolute annualized</i> ) risk of Initial VTE <sup>a</sup> |
|----------------|-------------|--|
| FVL            | 2–7 %       | 3.48–5.51  |
| Heterozygous   |             | (0.05–0.2 %)   |
| FVL            | 0.06–0.25 % | 6.79–19.29   |
| Homozygous     |             | (0.8 %)  |
| PGM            | 1–2 %       | 2.25–3.48  |
| Heterozygous   |             | (0.13 %)   |
| PGM            | Rare        | 2.19–20.72   |
| Homozygous     |             |  |
| Compound       | 0.1 %       | 1.13–5.04  |
| FVL & PGM      |             | (0.42 %)   |
| Heterozygosity |             |  |
| PC deficiency  | 0.2–0.5 %   | 10   |
|                |             | (0.4–2.3 %)  |
| PS deficiency  | 0.1–0.7 %   | 9.6  |
|                |             | (0.7–3.2 %)  |
| AT deficiency  | 0.02 %      | 10–30  |
|                |             | (1.2–4.4 %)  |
| APS            | 2 %         | 7  |



- Лица с семейным анамнезом ВТЭ или наследственной тромбофилии не должны подвергаться рутинному генетическому тестированию
- Антикоагулянты для первичной профилактики не должны назначаться независимо от наличия генетических дефектов системы гемостаза, так как риск кровотечений однозначно выше риска развития первого тромбоэмболического события

**ACCP 2012, NICE 2012**

## Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia, 2016

- Не показано проведение тестов на тромбофилию у лиц без эпизодов ВТЭ но с отягощенным семейным анамнезом (по ВТЭ или тромбофилии)
- Все у кого есть отягощенный семейный анамнез по ВТЭ, независимо от генотипа, имеют высокий риск развития ВТЭ в провоцирующих ситуациях, что необходимо учитывать при выборе способа профилактики при проведении хирургических вмешательств, других госпитализациях и постельном режим

**Поставьте один балл в необходимую ячейку**

- Возраст 41–60 лет
- Малая плановая операция (до 45 мин)*
- Большая операция в анамнезе (<1 мес)
- Варикозное расширение вен н/к
- Воспалительное заболевание кишечника в анамнезе
- Отеки н/к (в настоящий момент)
- Ожирение (Индекс массы тела >25 кг/м<sup>2</sup>)
- Острый инфаркт миокарда (<1 мес)
- Застойная сердечная недостаточность (<1 мес)
- Сепсис (<1 мес)
- Тяжелое заболевание легких (в т.ч. пневмония) (<1 мес)
- ХОБЛ
- Постельный режим (менее 72 час)
- Беременность и послеродовый период (<1 мес)
- Прием оральных контрацептивов, гормональная заместительная терапия
- В анамнезе: необъяснимые мертворождения, спонтанные выкидыши (≥ 3), преждевременные роды с токсокозом или задержка внутриутробного развития

**Тактика профилактики ВТЭ (отметьте 1 пункт)**

- 0 баллов – ранняя активизация, возможно механическая профилактика (чулки с градуальным сдавлением, эластическое бинтование) – **очень низкий риск**
- 1-2 балла - ранняя активизация и обязательно механическая профилактика (чулки с градуальным сдавлением, эластическое бинтование) – **низкий риск**
- 3-4 балла – антикоагулянты (см. п.3 и 4) – **умеренный риск**
- 5 и более баллов - антикоагулянты (см.п.3 и 4) и обязательно механическая профилактика (чулки с градуальным сдавлением, пневматическая компрессия) – **высокий риск**

**Поставьте два балла в необходимую ячейку**

- Возраст 61–74 года
- Онкология (в наст. время или в анамнезе)
- Артроскопическая операция*
- Лапароскопическая операция (>45 мин)*
- Большая хирургическая операция (>45 мин)*
- Постельный режим более 72 часов
- Имobilизирующая гипсовая повязка (<1 мес)
- Катетеризация центральных вен

**Поставьте три балла в необходимую ячейку**

- Возраст ≥75 лет
- ТГВ/ТЭЛА в анамнезе у пациента
- ТГВ/ТЭЛА в семейном анамнезе
- Лейденовская мутация в гене фактора V
- Аллель 20210A гена протромбина
- Гипергомоцистеинемия
- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
- Повышенный уровень антител к кардиолипину
- Волчаночный антикоагулянт
- Другая тромбофилия

**Поставьте пять баллов в необходимую ячейку**

- Инсульт (<1 мес)
- Политравма (<1 мес)
- Эндопротезирование крупных суставов*
- Перелом костей таза, бедра или голени (<1 мес)
- Травма спинного мозга/паралич (<1 мес)

Сумма баллов

# Шкала Caprini для больных хирургического профиля



# Оценка риска у терапевтических больных (Padua Prediction Score)

|   |   |
|---|---|
| Злокачественное новообразование (метастазы, химио/лучевая терапия в последние 6 мес)                    | 3 |
| ВТЭ в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)  | 3 |
| Постельный режим в связи с состоянием больного или предписание врача $\geq 3$ дней (с выходом в туалет) | 3 |
| Тромбофилии (антифосфолипидный с-м, мутации Лейдена, гена протромбина, дефицит протеинов С и S)         | 3 |
| Травма или операция < 1 мес назад   | 2 |
| Возраст $\geq 70$ лет   | 1 |
| Сердечная или дыхательная недостаточность (по одному баллу за каждое состояние)                         | 1 |
| ОИМ или ОНМК (по одному баллу за каждое состояние)  | 1 |
| Инфекционное или ревматологическое заболевание (по одному баллу за каждое состояние)                    | 1 |
| Ожирение (ИМТ $\geq 30$ )   | 1 |
| Гормональная заместительная терапия   | 1 |

## Тактика профилактики ВТЭ (отметьте 1 пункт)

0-3 балла – ранняя активизация – **низкий риск**

4 балла и более - антикоагулянты (см. п.3 и 4) – **высокий риск**

# Первичная профилактика

- С одной стороны – знание о наличии наследственной тромбофилии позволяет точнее оценить риск ВТЭ в «провоцирующих» условиях
- **С другой стороны – информации о семейном анамнезе ВТЭ – достаточно для адекватной оценки риска (равная предсказательная ценность!!!)**
- При наличии семейного анамнеза ВТЭ, отрицательные результаты тестов на тромбофилию не означают низкого риска

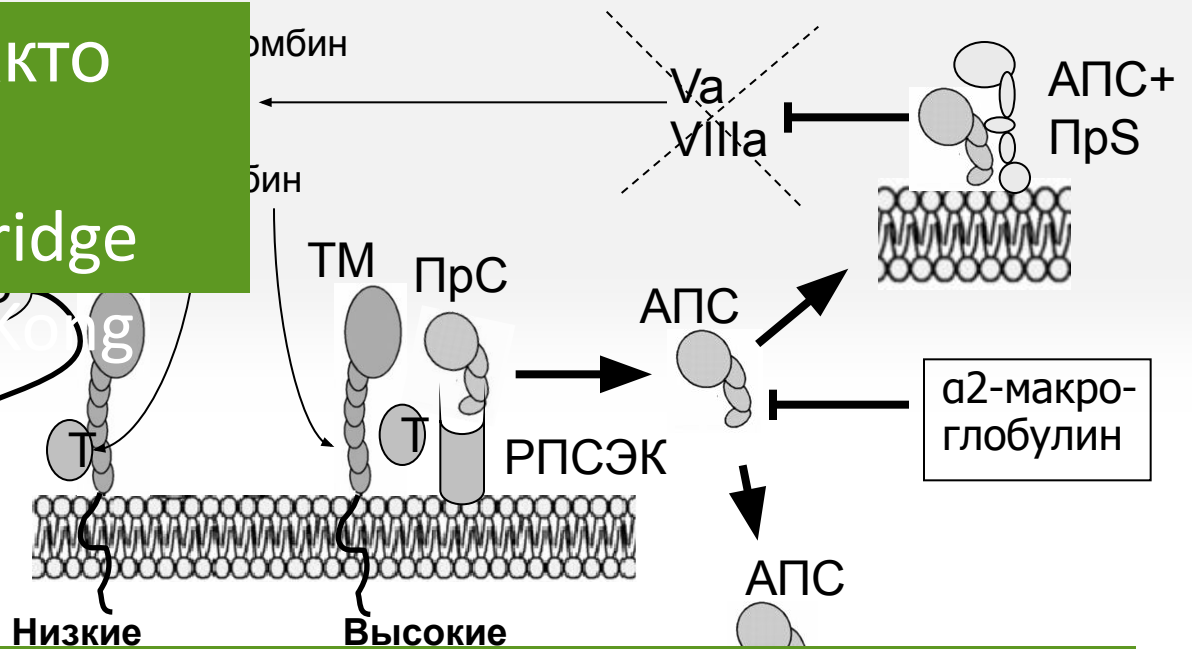
- Thrombophilia screening of hospitalised patients to identify patients at risk of hospital-acquired venous thrombosis is not indicated (1A).

Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ (2009) The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. Arch Intern Med 169:610–615

Zoller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K (2013) Familial risk of venous thromboembolism in first-, second- and third-degree relatives: a nationwide family study in Sweden. Thromb Haemost 109:458–463

Sorensen HT, Riis AH, Diaz LJ, Andersen EW, Baron JA, Andersen PK (2011) Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. J Thromb Haemost 9:320–324

G1691A гена факто  
ра V  
Arg306Thr Cambridge



- Перед началом терапии варфарином тестирование на резистентность к АПС нецелесообразно, так как варфариновые некрозы кожи возникают крайне редко, даже у лиц с резистентностью
- Тестирование показано только в случае развития этого осложнения, после отмены варфарина (NICE, 2012)

# Взрослые: первичная профилактика

- Здоровые люди без семейного анамнеза ВТ/тромбофилий – не тестировать
- Здоровые люди без семейного анамнеза ВТ/тромбофилий в ситуации высокого тромбоэмболического риска (длительная иммобилизация, рак и пр.) – тестировать экономически нецелесообразно, но может нужно тестировать??? для временного назначения антикоагулянтов

**4261 пациентка с раком молочной железы, риск ВТЭ при проведении химиотерапии и наличии тромбофилии (9 вариантов) - 9,5% по сравнению с 1,3% (без тромбофилии и химиотерапии)**

**У пациенток старше 60 лет при наличии тромбофилии и химиотерапии – риск ВТЭ до 25% в год!!!**

# Взрослые: первичная

## профилактика

- Здоровые люди с семейным анамнезом ВТ/тромбофилии – не тестировать
- Здоровые люди с семейным анамнезом ВТ/тромбофилии в ситуации высокого тромбоэмболического риска (длительная иммобилизация, рак, оперативные вмешательства и пр.) – не тестировать, риск ВТЭ высокий (независимо от генотипа/фенотипа) – назначение антикоагулянтов на период сохранения риска
- Здоровые люди перед приемом варфарина – не тестировать (экономически не целесообразно), но если есть семейный анамнез Лейденовской мутации/резистентности к активированному протеину С???



# Тестирование женщин, планирующих принимать

| Thrombophilia  | Prevalence  | Relative ( <i>absolute annualized</i> ) risk of Initial VTE <sup>a</sup> | Relative risk of recurrent VTE | Relative ( <i>absolute annualized</i> ) risk of initial VTE, OCP users <sup>a,b</sup> | Relative ( <i>absolute annualized</i> ) risk of initial VTE, HRT users <sup>a,b,c</sup> |
|----------------|-------------|--|--------------------------------|---|---|
| FVL            | 2–7 %       | 3.48–5.51  | 1.1–1.8                        | 2.47–15.04  | 1.4–13.16 (1.6–5.97 %)  |
| Heterozygous   |             | (0.05–0.2 %)   |                                | (0.1–0.6 %)   |   |
| FVL            | 0.06–0.25 % | 6.79–19.29   | 1.8                            | Uncertain   | Uncertain   |
| Homozygous     |             | (0.8 %)  |                                |   |   |
| PGM            | 1–2 %       | 2.25–3.48  | 0.7–2.3                        | 3.60–8.63   | (2.85 %)  |
| Heterozygous   |             | (0.13 %)   |                                |   |   |
| PGM            | Rare        | 2.19–20.72   | Uncertain                      | Uncertain   | Uncertain   |
| Homozygous     |             |  |                                |   |   |
| Compound       | 0.1 %       | 1.13–5.04  | 2.7                            | 3.79–76.47  | Uncertain   |
| FVL & PGM      |             | (0.42 %)   |                                | (0.17 %)  |   |
| Heterozygosity |             |  |                                |   |   |
| PC deficiency  | 0.2–0.5 %   | 10   | 1.8                            | 1.7–23.9  | (2.96 %)  |
|                |             | (0.4–2.3 %)  |                                | (1.7–7.1 %)   |   |
| PS deficiency  | 0.1–0.7 %   | 9.6  | 1.0                            | 1.4–17.1  | (2.3 %)   |
|                |             | (0.7–3.2 %)  |                                | (1.3–2.4 %)   |   |
| AT deficiency  | 0.02 %      | 10–30  | 2.6                            | 1.4–115.8   | (5.73 %)  |
|                |             | (1.2–4.4 %)  |                                | (2.5–5.1 %)   |   |
| APS            | 2 %         | 7  | 1.5–6.8                        | 0.3–3.1   | (1.05–2.63 %)   |

# Тестирование женщин, планирующих принимать

## эстрогены

- **Наличие наследственной тромбофилии значительно повышает риск развития ВТЭ у женщин, планирующих принимать эстрогены**
- **Семейный анамнез ВТЭ/тромбофилии – значительно повышает риск развития ВТЭ у женщин, планирующих принимать эстрогены**

## **NICE, 2012, GUIDANCE FOR THE EVALUATION AND TREATMENT OF HEREDITARY AND ACQUIRED THROMBOPHILIA, 2016**

- **у бессимптомных пациенток, планирующих прием эстрогенов, при наличии семейного анамнеза ВТЭ/тромбофилии не требуется тестирование, необходимо использовать альтернативные препараты/способы контрацепции – прогестерон/трансдермальные формы (даже при отрицательном тесте, если он был выполнен)**
- **Тест может быть выполнен, если пациентка с семейным анамнезом планирует принимать эстрогены и результат повлияет на лечебную тактику (отрицательный результат не означает отсутствия риска!!!)**

# Тестирование женщин, планирующих принимать

## эстрогены

- Более 10000 женщин должны быть обследованы и у 500 из них эстрогены должны быть отменены, чтобы предотвратить 1 ВТЭ ассоциированную с Лейденовской мутацией. Более чем у 92000 носителей мутации должны быть отменены эстрогены, чтобы предотвратить 1 смертельную ТЭЛА (300 млн. долларов)

## NICE, 2012, GUIDANCE FOR THE EVALUATION AND TREATMENT OF HEREDITARY AND ACQUIRED THROMBOPHILIA, 2016

- Тестирование пациенток без семейного анамнеза ВТЭ/тромбофилии экономически нецелесообразно
- А если женщина может себе это позволить???

# Тестирование женщин, планирующих беременность

**Беременность повышает риск ВТЭ в 5-10 раз**

**Выявление тромбофилии может улучшить оценку риска для ПЕРВИЧНОЙ профилактики**

**Малоцелесообразно в общей популяции, обязательно при наличии семейного анамнеза ВТЭ/тромбофилий/ОБ, спров. ВТЭ «слабыми» ФР**

|   | Antithrombin, protein C, or protein S deficiency | Factor V Leiden, heterozygous | Prothrombin 20210A mutation | Factor V Leiden, homozygous |
|---|--|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Overall, %/year (95% CI)                                | 1.5 (0.7-2.8)                                    | 0.5 (0.1-1.3)                 | 0.4 (0.1-1.1)               | 1.8 (0.1-4.0)*              |
| Surgery, trauma, or immobilization, %/episode (95% CI)† | 8.1% (4.5-13.2)                                  | 1.8 (0.7-4.0)                 | 1.6 (0.5-3.8)               |                             |
| Pregnancy, %/pregnancy (95% CI)                         | 4.1 (1.7-8.3)                                    | 2.1 (0.7-4.9)                 | 2.3 (0.8-5.3)               | 16.3‡                       |
| During pregnancy, % (95% CI)                            | 1.2 (0.3-4.2)                                    | 0.4 (0.1-2.4)                 | 0.5 (0.1-2.6)               | 7.0‡                        |
| Postpartum period, % (95% CI)                           | 3.0 (1.3-6.7)                                    | 1.7 (0.7-4.3)                 | 1.9 (0.7-4.7)               | 9.3‡                        |
| Oral contraceptive use, %/year of use (95% CI)          | 4.3 (1.4-9.7)                                    | 0.5 (0.1-1.4)                 | 0.2 (0.0-0.9)               |                             |

**Бессмысленно скринировать тех, у кого риск высокий (неспровоцированные ВТЭ в анамнезе, спровоцированные беременностью или приемом эстрогенов ВТЭ в анамнезе) – профилактика нужна независимо от тромбофилии**

**Эффективность НМГ ДО родов мало доказана, но является общепринятой тактикой ведения больных высокого риска**

Rodger MA, Hague WM, Kingdom J et al (2014) Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet* 384:1673–1683

James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER (2006) Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 194:1311–1315

# **Тестирование женщин, планирующих беременность**

## **GUIDANCE FOR THE EVALUATION AND TREATMENT OF HEREDITARY AND ACQUIRED THROMBOPHILIA, 2016**

- **Не тестировать женщин, перенесших эпизод неспровоцированной ВТЭ**
- **Не тестировать женщин, перенесших эпизод ВТЭ, спровоцированной беременностью или приемом ГЗТ**
- **Тестировать женщин с семейным анамнезом ВТЭ/тромбофилии (при отсутствии тромбофилии у женщины риск низкий)**
- **Тестировать женщин с анамнезом спровоцированной ВТЭ (особенно «слабым» фактором риска)?**
- **Тестировать всех – экономически нецелесообразно**
- **При отсутствии анамнеза ВТЭ – лечить только гомозигот, при этом, пациентки с гетерозиготным носительством могут иметь неблагоприятные психологические последствия**

# Тромбофилия и осложнения

| Thrombophilia                           | Frequency | Early (Recurrent) Pregnancy Loss | Late Loss              | Pre-Eclampsia         | Placental Abruption   | Intrauterine Growth Restriction |
|---|-----------|----------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Factor V Leiden (Homozygous)            | 0.06      | 2.71<br>(1.32–5.58)              | 1.98<br>(0.40–9.69)    | 1.87<br>(0.44–7.88)   | 8.43<br>(0.41–171.20) | 4.64<br>(0.19–115.68)           |
| Factor V Leiden (Heterozygous)          | 4         | 1.68<br>(1.09–2.58)              | 2.06<br>(1.10–3.86)    | 2.19<br>(1.46–3.27)   | 4.70<br>(1.13–19.59)  | 2.68<br>(0.59–12.13)            |
| Prothrombin Gene Variant (Heterozygous) | 2         | 2.49<br>(1.24–5.00)              | 2.66<br>(1.28–5.53)    | 2.54<br>(1.52–4.23)   | 7.71<br>(3.01–19.76)  | 2.92<br>(0.62–13.70)            |
| MTHFR C677T (Homozygous)                | 5–25      | 1.40<br>(0.77–2.55)              | 1.31<br>(0.89–1.91)    | 1.37<br>(1.07–1.76)   | 1.47<br>(0.40–5.35)   | 1.24<br>(0.84–1.82)             |
| Antithrombin Deficiency                 | 0.07      | 0.88<br>(0.17–4.48)              | 7.63<br>(0.30–196.36)  | 3.89<br>(0.16–97.19)  | 1.08<br>(0.06–18.12)  | NA                              |
| Protein C Deficiency                    | 0.3       | 2.29<br>(0.20–26.43)             | 3.05<br>(0.24–38.51)   | 5.15<br>(0.26–102.22) | 5.93<br>(0.23–151.58) | NA                              |
| Protein S Deficiency                    | 0.2       | 3.55<br>(0.35–35.72)             | 20.09<br>(3.70–109.15) | 2.83<br>(0.76–10.57)  | 2.11<br>(0.47–9.34)   | NA                              |
| Lupus Anticoagulant                     | 2 *       | NA                               | 2.4 (0.8–7.0)          | 1.5 (0.5–4.6)         | NA                    | NA                              |
| Anticardiolipin Antibodies              |           | 3.4<br>(1.3–8.7)                 | 3.3 (1.6–6.7)          | 2.7 (1.7–4.5)         | 1.42<br>(0.42–4.77)   | 6.9<br>(2.7–17.7)               |

Цитируется по:

**Thrombophilia and Pregnancy Complications**



# Рекомендации Американской коллегии акушеров и гинекологов, 2013

- Учитывая отсутствие ассоциации полиморфизма гена MTHFR C677T с осложнениями беременности, включая риск ВТЭ, не рекомендуется определять данный полиморфизм, не рекомендуется определять уровень гомоцистеина в плазме
- Рекомендуемые тесты – Лейденовская мутация, полиморфизм G20210A гена протромбина, дефицит антитромбина III, протеинов C и S
- Тестирование протеинов C, S и антитромбина III – желательно до наступления беременности
- **Тромбофилия «низкого риска»** – гетерозиготное носительство Лейденовской мутации или полиморфизма G20210A гена протромбина, дефицит протеинов C и S
- **Тромбофилия «высокого риска»** – гомозиготное носительство Лейденовской мутации или полиморфизма G20210A гена протромбина, двойное гетерозиготное носительство Лейденовской мутации и полиморфизма G20210A гена протромбина, дефицит антитромбина III

# Рекомендации Американской коллегии акушеров и гинекологов, 2013

| Клиническая ситуация   | Ведение беременности  | Послеродовое ведение  |
|--|---|---|
| <b>ТФ низкого риска, в анамнезе нет ВТЭ</b>  | Без антикоагулянтов   | Без антикоагулянтов<br>Антикоагулянты могут быть назначены при наличии дополнительных ФР (родственники первой линии с тромбозами до 50 лет, ожирение, длительная иммобилизация) |
| <b>ТФ низкого риска с семейным анамнезом ВТЭ</b>   | Без антикоагулянтов   | Промежуточные дозы НМГ/НФГ  |
| <b>ТФ низкого риска, в анамнезе один эпизод ВТЭ (не получала до беременности антикоагулянты)</b> | Профилактические или промежуточные дозы НМГ/НФГ или ведение без антикоагулянтов | Промежуточные дозы НМГ/НФГ  |

# Рекомендации Американской коллегии акушеров и гинекологов, 2013

| Клиническая ситуация   | Ведение беременности                                      | Послеродовое ведение   |
|--|---|--|
| <b>ТФ высокого риска, в анамнезе нет ВТЭ</b>   | Без антикоагулянтов или профилактические дозы НМГ/НФГ     | Антикоагулянтная терапия (промежуточные или стандартные дозы)  |
| <b>ТФ высокого риска, в анамнезе один эпизод ВТЭ (не получала до беременности антикоагулянты) или наличие семейного анамнеза ВТЭ</b> | Профилактические, промежуточные или лечебные дозы НМГ/НФГ | Антикоагулянтная терапия на 6 недель (промежуточные или стандартные дозы – такие же как во время беременности) |
|  |   |  |

# Рекомендации Американской коллегии акушеров и гинекологов, 2013

| Клиническая ситуация   | Ведение беременности          | Послеродовое ведение     |
|--|-------------------------------|--------------------------|
| <b>Нет ТФ, в анамнезе один эпизод ВТЭ ассоциированные с обратимым ФР (больше не присутствует), за исключением ВТЭ спровоцированных ГЗТ/беременностью</b> | Без антикоагулянтов           | Антикоагулянтная терапия |
| <b>Нет ТФ, в анамнезе один эпизод ВТЭ ассоциированные с ГЗТ/беременностью</b>  | Профилактические дозы НМГ/НФГ | Антикоагулянтная терапия |
| <b>Нет ТФ, в анамнезе эпизод неспровоцированной ВТЭ (не принимает</b>  | Профилактические дозы НМГ/НФГ | Антикоагулянтная терапия |

# Рекомендации Американской коллегии акушеров и гинекологов, 2013

| Клиническая ситуация  | Ведение беременности                       | Послеродовое ведение                              |
|---|--|---|
| <b>ТФ или нет ТФ при наличии двух и более эпизодов ВТЭ (не получает антикоагулянты)</b> | Профилактические или лечебные дозы НМГ/НФГ | Лечебные дозы НМГ/НФГ на 6 недель                 |
| <b>ТФ или нет ТФ при наличии двух и более эпизодов ВТЭ (не получает антикоагулянты)</b> | Лечебные дозы НМГ/НФГ                      | Возобновление длительной антикоагулянтной терапии |

# АССР, 2012: ВТЭ и

## беременность

- Прием антикоагулянтов во время беременности
- Один спровоцированный эпизод ВТЭ в анамнезе, не ассоциированный с беременностью/приемом эстрогенов – не показаны
- Неспровоцированный эпизод ВТЭ в анамнезе (один эпизод или рецидивы без антикоагулянтов) – профилактические или промежуточные (75%) дозы НМГ
- При подтвержденном АФЛС – НМГ в лечебных дозах + АСК 75-100 мг во время беременности
- Пациентки без ВТЭ в анамнезе, гомозиготные носительницы Лейденовской мутации или АА генотипа 20210 протромбина и имеющих семейный анамнез ВТЭ - профилактические или промежуточные (75%) дозы НМГ
- Пациентки без ВТЭ в анамнезе с любыми другими типами тромбофилий, при наличии семейного анамнеза ВТЭ – антикоагулянты До родов рутинно не показаны
- Пациентки без ВТЭ в анамнезе, гомозиготные носительницы Лейденовской мутации или АА генотипа 20210 протромбина без семейного анамнеза ВТЭ – антикоагулянты рутинно До родов не показаны
- Пациентки без ВТЭ в анамнезе с любыми другими типами тромбофилий.



# АССР, 2012: ВТЭ и

## беременность

- Не рекомендована рутинная профилактика при выполнении ЭКО – 1В, в случае развития тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников – НМГ на 3 месяца после разрешения синдрома (2С)
- **После родов – прием антикоагулянтов до 6 недель (НМГ/варфарин)**
- Для всех пациенток с ВТЭ в анамнезе
- Без ВТЭ в анамнезе, но при наличии семейного анамнеза и любой тромбофилии
- Без ВТЭ, без семейного анамнеза, при гомозиготном носительстве Лейденовской мутации или АА генотипа 20210 протромбина или АФЛС

# Взрослые: первичная профилактика

«Здоровые» люди, но вдруг они несут груз генетических проблем?

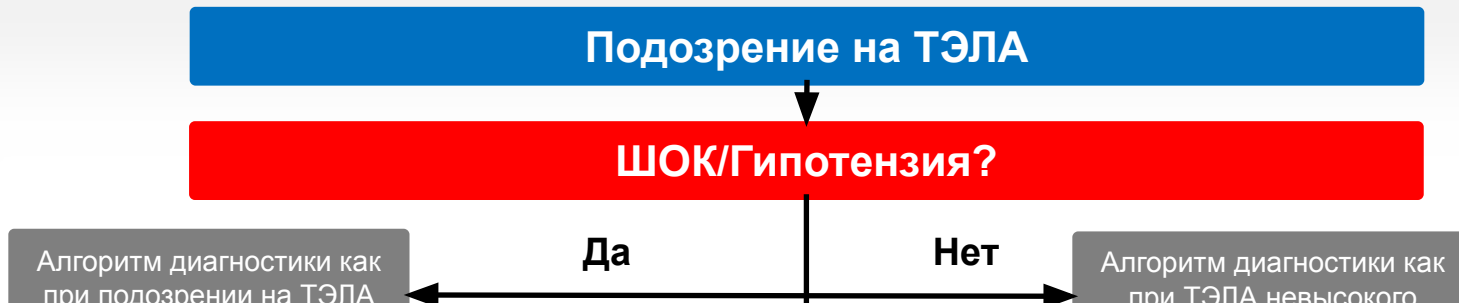
## Тестирование:

- В популяции – бессмысленно
- В целом, если есть семейный анамнез ВТЭ/тромбофилии – бессмысленно (за исключением беременности)
- Нет семейного анамнеза ВТЭ/тромбофилий – в целом, бессмысленно (экономически)...  
Контрацептивы? Беременность?



Оценка дефицита  
протеина S – до  
беременности  
(принципиально)  
Оценка дефицита  
протеина C и

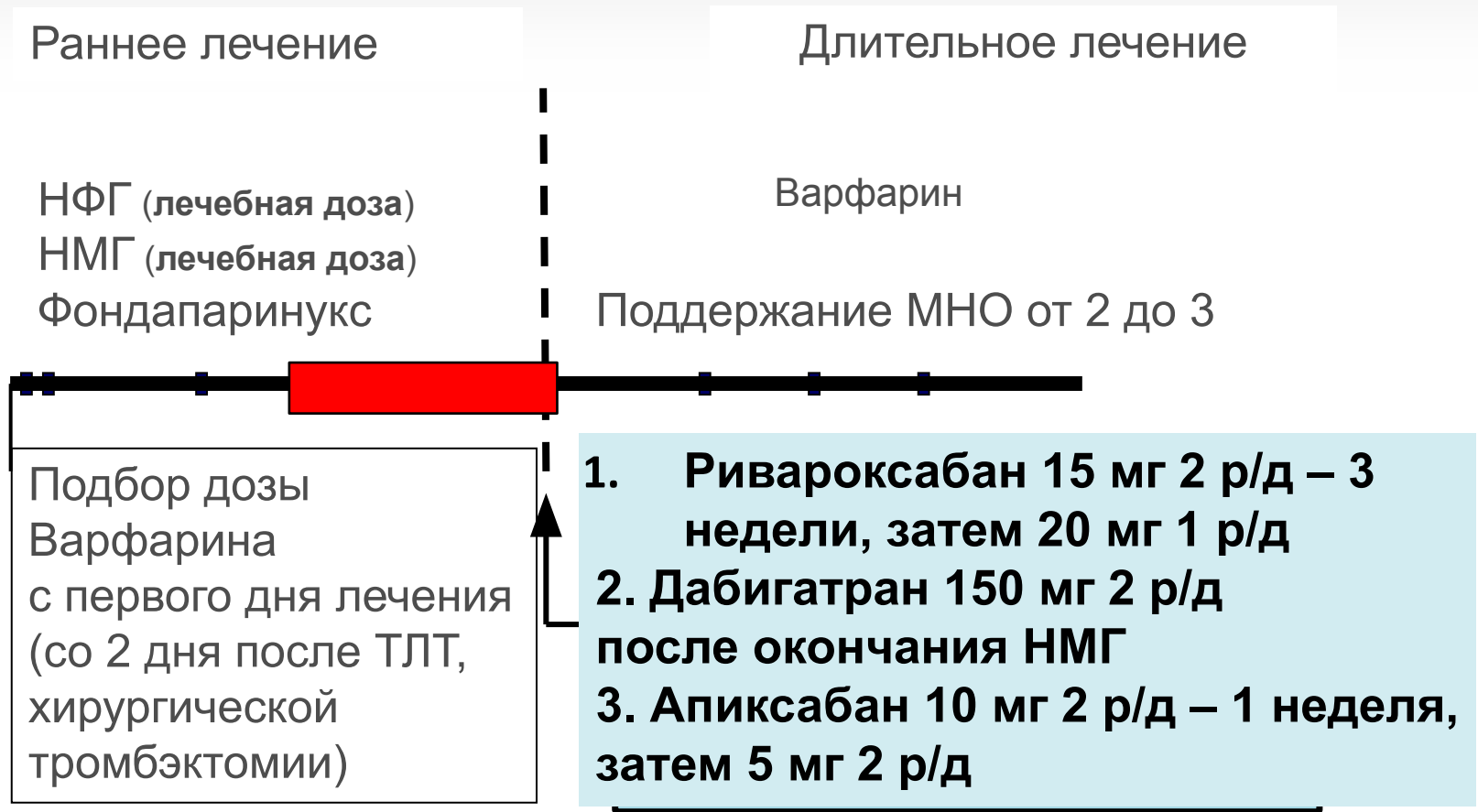
# Выбор стратегии лечения (ESC 2014)



Initiation and intensity of anticoagulant therapy following a diagnosis of acute venous thrombosis should be the same in patients with and without heritable thrombophilia (1B).



# Антикоагулянты для лечения ВТЭ первые 3 месяца: НЕТ рекомендаций по ГЕНЕТИЧЕСКИМ тестам



Chest 2008; 133 (suppl.): 454S-545S. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315

Chest 2012; 141 (suppl.): e419-e494S. Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283. Флебология 2010; №1, выпуск 2

# ВТЭ: результаты исследований ПОАК

| Исследование                                      | RE-COVER (I/II) <sup>a,b</sup> | EINSTEIN <sup>c,d</sup>                     | AMPLIFY <sup>e</sup>                        |
|---|--------------------------------|---|---|
| Препарат  | <b>Дабигатран</b>              | Ривароксабан                                | Апиксабан                                   |
| Кол-во больных                                    | <b>5128</b>                    | 8282  | 5395  |
| Дизайн  | <b>Двойное слепое</b>          | Открытое                                    | Двойное слепое                              |
| Показание   | <b>ТГВ или ТЭЛА</b>            | ТЭЛА / ТГВ                                  | ТГВ или ТЭЛА                                |
| Длительность                                      | <b>6 мес</b>                   | 3,6,12 мес                                  | 6 мес                                       |
| Начало приема новых антикоагулянтов               | <b>после ≥5 суток НМГ</b>      | сразу±парентеральные антикоагулянты (≤48 ч) | сразу±парентеральные антикоагулянты (≤48 ч) |
| Дозы новых антикоагулянтов                        | <b>150 мг ×2</b>               | 15 мг ×2 до 21-х суток, затем 20 мг ×1      | 10 мг ×2 до 7-х суток, затем 5 мг ×2        |
| Клиренс креатинина                                | <b>не &lt;30</b>               | не <30                                      | не <25                                      |
| <b>Смертельный или симптомный рецидив ВТЭ</b>     | <b>не хуже</b>                 | <b>не хуже</b>                              | <b>Не хуже</b>                              |
| <b>Тяжелые кровотечения</b>                       | <b>ОР -40% (p&lt;0,05)</b>     | <b>ОР -46% (p&lt;0,05)</b>                  | <b>ОР -69% (p&lt;0,05)</b>                  |
| <b>Тяжелые + клинически значимые кровотечения</b> | <b>ОР -44% (p&lt;0,05)</b>     | <b>ОР -7% (p=нд)</b>                        | <b>ОР -56% (p&lt;0,05)</b>                  |

a. Schulman S, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352<sup>[1]</sup>; b. Schulman S, et al. *ASH,* 2011<sup>[2]</sup>; c. EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-2510<sup>[3]</sup>; d. EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-1297<sup>[4]</sup>; e. Agnelli G, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808<sup>[5]</sup>; f. Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-1415.<sup>[6]</sup>

## ТГВ/ТЭЛА: выбор антикоагулянта

**У пациентов БЕЗ онкологических заболеваний для лечения острого эпизода ВТЭ:**

- **ПОАК могут рассматриваться как альтернатива стандартному лечению – IV (ESC, 2014)**
- **ПОАК рассматриваются как предпочтительное перед варфарином средство (ACCP, 2016) – 2B**
- В случае если ВТЭ связана с онкологическим заболеванием, целесообразнее применение НМГ, чем АВК (класс 2B) или любых прямых пероральных антикоагулянтов (ACCP, 2016) - 2C



# Основные ограничения для новых пероральных антикоагулянтов при ТГВ/ТЭЛА

- Тромбэктомия, тромболитическая терапия (для лечения с ранних сроков)
- Кава-фильтр
- Клиренс креатинина <25 (апиксабан) – 30 (дабигатран, ривароксабан)
- АлТ или АсТ выше >2 (апиксабан, дабигатран) , выше 3 норм (ривароксабан)
- Клинически значимое заболевание печени с плохим прогнозом
- Беременность, кормление грудью
- Одновременный прием двух антиагрегативов
- Некоторые лекарственные взаимодействия
- Малая изученность при раке и тромбофилиях

# ПОАК предпочтительны, кроме: онкология, ожирение ИМТ>40, ХБП 4-5 (СКФ<30), высокий геморрагический риск

Раннее лечение

Длительное лечение

НФГ (лечебная доза)

НМГ (лечебная доза)

Фондапаринукс

Варфарин (МНО от 2 до 3)

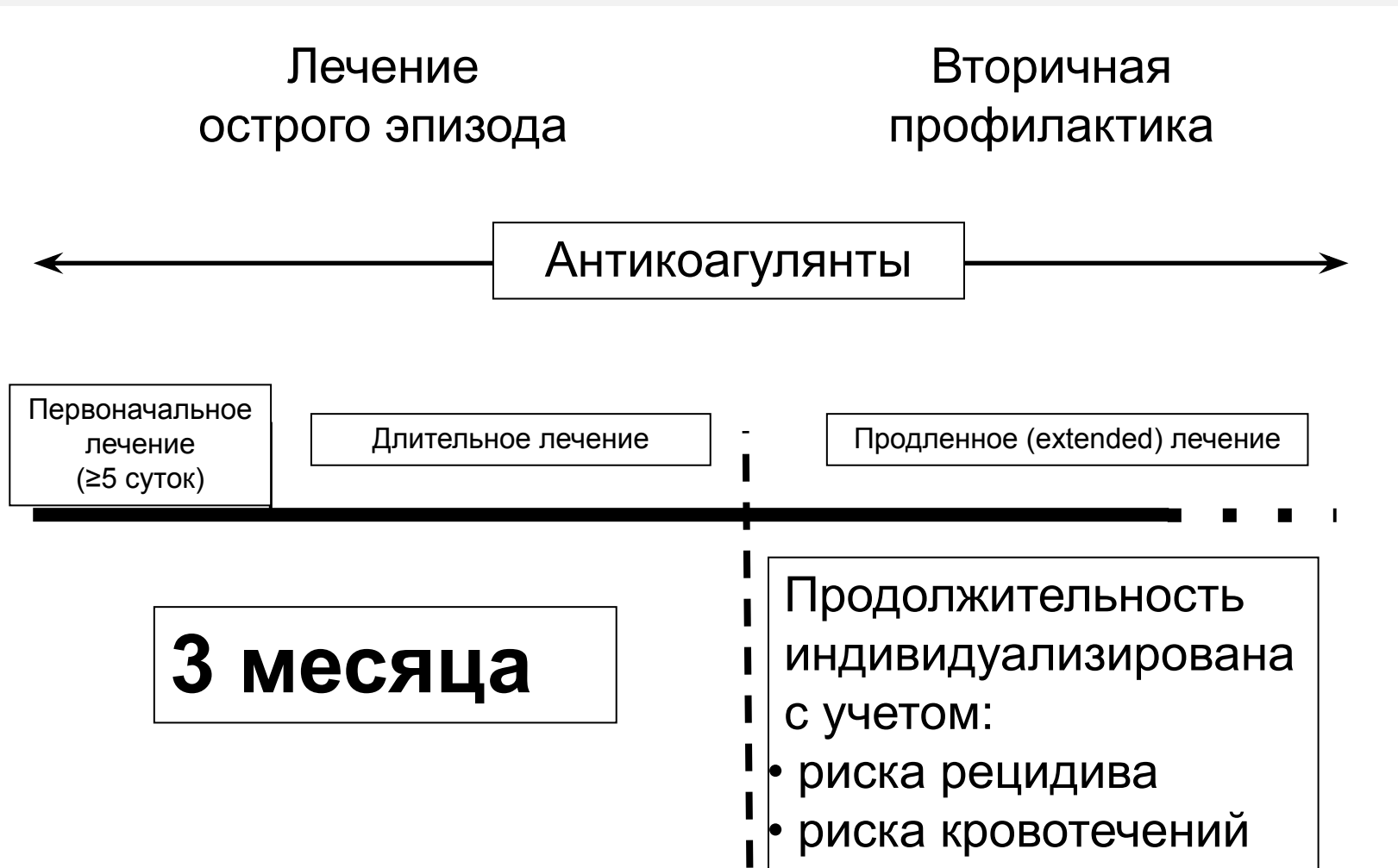
НМГ (онкология, беременность)

- Аликсабан с первого дня 10 мг 2 р/д – 1 неделя, затем 5 мг 2 р/д
- **Дабигатран 150 мг 2 р/д после окончания НМГ**
- Ривароксабан с первого дня 15 мг 2 р/д – 3 недели, затем 20 мг 1 р/д

Chest 2008; 133 (suppl.): 454S-545S. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315

Chest 2012; 141 (suppl.): e419-e494S. Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283. Флебология 2010; №1, выпуск 2

# Современные подходы к лечению ТГВ/ТЭЛА



# Как долго после ВТЭ лечить антикоагулянтами?

Частота рецидивов после первого эпизода ВТЭ в ближайшие 2 года после окончания 3-месячного лечения антикоагулянтами

Мета-анализ 15 исследований

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| <b>Обратимый фактор риска</b>         | 3,3% в год |
| • хирургический                       | 0,7% в год |
| • не хирургический                    | 4,2% в год |
| <b>Не спровоцированный эпизод ВТЭ</b> | 7,4% в год |

# Венозные тромбозы

**Неспровоцированные** – более 20% [регистр ICOPER]

**Спровоцированные** – взаимодействие 2 типов факторов риска: особенности больного + клиническая ситуация

- Хирургические вмешательства
- Прием эстрогенов
- Беременность
- Переломы костей нижних конечностей
- Длительная иммобилизация

**Профилактика:**

- **Первичная** (госпитализации/вмешательства/предрасполагающие ситуации)
- **Вторичная (после ВТЭ)**

# Факторы, предрасполагающие к ВТЭ (ESC 2014)

## Сильные факторы риска (OR > 10)

- Перелом нижней конечности
- Госпитализация по поводу ХСН или МА (3 мес)
- Протезирование крупных суставов
- Тяжелая травма
- ИМ в последние 3 мес
- ВТЭ в анамнезе
- Травмы спинного мозга

## Слабые факторы риска (OR < 2)

- Постельный режим > 3 дней
- Сахарный диабет, артериальная гипертензия
- Иммобилизация (длительные путешествия)
- Возраст
- Лапароскопическая хирургия
- Ожирение
- Беременность
- Варикозные вены

## Промежуточные факторы риска (OR 2-9)

- Артроскопия коленного сустава
- Аутоиммунные заболевания
- Переливание крови
- Центральный венозный катетер
- Химиотерапия
- Хроническая сердечная или дыхательная недостаточность
- Стимуляторы эритропоэза
- Заместительная гормонотерапия/пероральные контрацептивы
- ЭКО
- Инфекция (особенно пневмонии, инфекции МПС и ВИЧ)
- Воспалительные заболевания кишечника
- Онкологические заболевания
- Инсульт с параличом
- Послеродовой период
- Тромбоз поверхностных вен
- Тромбофилия (АФЛС, Гомозиготы по мутации Лейдена, Гомозиготы по G20120A гена протромбина, Дефицит АТIII, протеинов C и S)



# ЗНАЧИМОСТЬ

|  |  |
|--|--|
| International Consensus Statement, 2005 (9)  | Yes, in all patients (except those with a single provoked VTE > 50 years)  |
| French Consensus Guideline, 2009 (11)  | Yes, in patients with a single unprovoked proximal DVT and/or PE < 60 years, in patients with recurrent proximal DVT and/or PE, and in patients with recurrent unprovoked distal DVT < 60 years) |
| British Committee for Standards in Haematology, 2010 (12)                                      | No (possible exception for those with a strong family history of unprovoked recurrent VTE)   |
| Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group, 2011 (13) | No (analysis limited to FVL and PT20210A)  |
| National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012 (14)                        | Yes, in patients with unprovoked VTE and with a first-degree relative with VTE < 50 years (testing for deficiency of AT, PC, PS)   |
| American College of Chest Physicians (ACCP) Guidelines, 2012 (15)                              | Not analysed   |

| Factor V Leiden | Prothrombin 20210A mutation | Lupus anticoagulant* | Anti-cardiolipin antibodies* | Anti-β2 GPI antibodies |
|-----------------|-----------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------|
| 3-7%            | 0.7%-4%                     | 1%-8 %               | 5                            | 3.4                    |

**Тестировать ТОЛЬКО при отсутствии СИЛЬНЫХ провоцирующих факторов,**

|                                  |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 18x                              | 1.1x or 2.7x±                    |
| 31x                              | Increased, but insufficient data |
| 24x                              | Increased, but insufficient data |
| 28x                              | Increased, but insufficient data |
| Increased, but insufficient data | 1.4–2.8x                         |

Lijfering, 2009; Segal, 2009; Juul, 2004; Emmerich, 2001; Lijfering, 2010; Garcia, 2013.

# ВТЭ спровоцированная «сильным»

## фактором риска

Частота рецидивов ВТЭ не отличается у лиц с и без наследственной тромбофилии\*

После эпизода спровоцированной ВТЭ – антикоагулянты 3 мес – даже если выявлена тромбофилия (ESC, 2014, АССР, 2016)

Американское общество гематологов/Американская ассоциация сосудистых врачей выступает ПРОТИВ тестирования на тромбофилию больных любого возраста, так как это приводит к необоснованному продлению антикоагулянтной терапии и п

Hicks LK, Bering H, Carson KR et al (2013) The ASH Choosing Wisely(R)campaign: five hematologic tests and treatments to question. Hematology 2013:9–14  
Choosing Wisely. Society for Vascular Medicine. (2014) Five Things Physicians and Patients Should Question. <http://www.vascularmed.org/choosing/SVMCWList.pdf>. Accessed 20 Nov 2014

Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C (2003) Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet 362:523–526

Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR (2005) Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. JAMA 293:2352–2361

Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR (2008) Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. J Thromb Haemost 6:1474–1477

|  | <b>Value of testing to determine the reason for VTE</b>  | <b>Value of testing for the prediction of recurrence after unprovoked VTE</b>   |
|--|--|---|
| International Consensus Statement, 2005 (9)  | Yes, in all patients (except those with a single provoked VTE > 50 years)  | Yes (testing for deficiency of AT, PC, PS, homozygosity, and double heterozygosity for FVL and PT20210A)  |
| French Consensus Guideline, 2009 (11)  | Yes, in patients with a single unprovoked proximal DVT and/or PE < 60 years, in patients with recurrent proximal DVT and/or PE, and in patients with recurrent unprovoked distal DVT < 60 years) | Yes (testing for deficiency of AT, PC, PS, homozygosity, and double heterozygosity for FVL and PT20210A)  |
| British Committee for Standards in Haematology, 2010 (12)                                      | No (possible exception for those with a strong family history of unprovoked recurrent VTE)   | No (possible exception for those with a strong family history of unprovoked recurrent VTE)  |
| Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group, 2011 (13) | No (analysis limited to FVL and PT20210A)  | No (analysis limited to FVL and PT20210A)   |
| National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012 (14)                        | Yes, in patients with unprovoked VTE and with a first-degree relative with VTE < 50 years (testing for deficiency of AT, PC, PS)   | Yes, in patients with a first-degree relative with VTE < 50 years if anticoagulation treatment is to be discontinued (testing for deficiency of AT, PC, PS) |
| American College of Chest Physicians (ACCP) Guidelines, 2012 (15)                              | Not analysed   | No (limited utility in selected patients as part of an overall risk/benefit evaluation of indefinite anticoagulation)                                       |

# ВТЭ неспровоц -рованная



# Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА, ESC 2014

| Рекомендация   | Клас<br>с | УД |
|--|-----------|----|
| У пациентов с неспровоцированной ТЭЛА рекомендуется антикоагулянтная терапия на протяжении как минимум 3 месяцев                                       | I         | A  |
| У пациентов с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА и низким риском кровотечений следует рассмотреть возможность продленной антикоагулянтной терапии | IIa       | B  |
| У пациентов с повторным эпизодом неспровоцированной ТЭЛА рекомендуется антикоагулянтная терапия неопределенной продолжительности                       | I         | B  |

## АССР, 2016

Пациентам с первым неспровоцированным эпизодом ТЭЛА или проксимального ТГВ и низким/умеренным геморрагическим риском, мы рекомендуем продленный прием антикоагулянтов (более 3 месяцев) – 2В, при высоком геморрагическом риске – ограничится 3-х месячным курсом – 1В

# **ВТЭ неспровоцированная**

- **В ряде регистров не подтверждена клиническая эффективность тестирования (частота рецидивов ВТЭ не снижалась), но число больных с тромбофилией было не большим, не использовался единообразный алгоритм терапии**
- **АФЛС, комбинированная тромбофилия – существенное увеличение риска рецидива**
- **NICE, 2012 – выполнять тест при наличии семейного анамнеза, если пациент планирует прекратить прием антикоагулянтов**
- **АССР - Рутинное тестирование не целесообразно**
- **Может быть выполнено, если пациент с низким геморрагическим риском планирует отменить АК**
- **Отрицательный тест – не повод отменить АК!!!**
- **Положительный тест (гетерозиготы FV или FII) при высоком геморрагическом риске – не повод для продления АК??**

# Оценка риска развития кровотечений

| Модифицируемые факторы риска                     | Немодифицируемые факторы риска                       |
|--|--|
| АГ (систолическое АД > 160 мм рт.ст.)            | Возраст (>65 лет) (≥75 лет)<br>Склонность к падениям |
| Лабильное МНО (ВЦД < 60%)                        | Тяжелое кровотечение в анамнезе                      |
| НПВС/антиагреганты                               | Инсульт в анамнезе                                   |
| ≥8 порций алкоголя в неделю                      | Гемодиализ/трансплантация почки                      |
| <b>Потенциально модифицируемые факторы риска</b> | Цирроз печени, сахарный диабет                       |
| Анемия   | Онкологические заболевания                           |
| Почечная или печеночная недостаточность          | Генетические факторы (CYP2C9, VKORC)                 |
| Тромбоцитопения                                  |  |

|                |             |
|----------------|-------------|
| Низкий риск    | 0 факторов  |
| Умеренный риск | 1 фактор    |
| Высокий риск   | ≥2 факторов |

Европейское общество кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА 2014.  
Длительность антикоагулянтной терапии (I)

| Рекомендация   | Класс | УД |
|--|-------|----|
| <b>У пациентов с ТЭЛА в следствие обратимого фактора риска рекомендуется антикоагулянтная терапия на протяжении 3 месяцев</b>                          | I     | B  |
| У пациентов с неспровоцированной ТЭЛА рекомендуется антикоагулянтная терапия на протяжении как минимум 3 месяцев                                       | I     | A  |
| У пациентов с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА и низким риском кровотечений следует рассмотреть возможность продленной антикоагулянтной терапии | IIa   | B  |
| У пациентов с повторным эпизодом неспровоцированной ТЭЛА рекомендуется антикоагулянтная терапия неопределенной продолжительности                       | I     | B  |



# Европейское общество кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА 2014. Пациенты со злокачественными новообразованиями

| Рекомендация   | Класс | Уд |
|--|-------|----|
| Для пациентов с ТЭЛА и злокачественными новообразованиями следует рассмотреть применение НМГ в дозе, рассчитанной на единицу массы тела, в течение первых 3-6 месяцев.   | IIa   | B  |
| Для пациентов с ТЭЛА и злокачественными новообразованиями следует рассмотреть продленную антикоагулянтную терапию (более 3-6 месяцев) на неопределенный период или до излечения злокачественного новообразования | IIa   | C  |

# ПОАК: продленная профилактика

| Протокол           | Препарат <sup>a</sup>                       | Сравнение          | Дизайн       | Ожидаемое снижение         | Длительность лечения | Количество пациентов | Число ВТЭ в группе контроля | Снижение риска рецидива ВТЭ   | Большое или КЗМ кровотечение в группе Препарата <sup>a</sup> |
|--------------------|---|--------------------|--------------|----------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|--|
| RE-SONATE [370]    | Дабигатран 150 мг x 2 раз/сут. <sup>c</sup> | Плацебо            | Преимущество | 70%                        | 6 месяцев            | 1343                 | 5,6%                        | 92%                           | 5,3%   |
| RE-MEDY [370]      | Дабигатран 150 мг x 2 раз/сут. <sup>c</sup> | Варфарин (МНО 2-3) | Не хуже      | Абсолютное повышение, <2,8 | 18-36 месяцев        | 2856                 | 1,3%                        | Разница рисков, 0,38% vs. АВК | 5,6% (vs. 10,2% у варфарина)                                 |
| EINSTEIN Ext [295] | Ривароксабан 20 мг x 1 раз/сут.             | Плацебо            | Преимущество | 70%                        | 6-12 месяцев         | 1196                 | 7,1%                        | 82%                           | 6,0%   |
| AMPLIFY Ext [371]  | Аликсабан 5,0 мг x 2 раз/сут.               | Плацебо            | Преимущество | 41%                        | 12 месяцев           | 2486                 | 8,8%                        | 80%                           | 4,2%   |
|                    | Аликсабан 2,5 мг x 2 раз/сут. <sup>d</sup>  |                    |              |                            |                      |                      |                             | 81%                           | 3,0%   |
| WARFASA [368]      | Аспирин                                     | Плацебо            | Преимущество | 40%                        |                      | 402                  | 11,2% <sup>b</sup>          | 40%                           | 1,0 <sup>b</sup>   |
| ASPIRE [369]       | Аспирин                                     | Плацебо            | Преимущество | 30%                        |                      | 822                  | 6,5% <sup>b</sup>           | 26%                           | 1,7 <sup>b</sup>   |

- Все ПОАК сравнивались с плацебо для продленной профилактики
- **Только Дабигатран сравнивался с варфарином для продленной профилактики**

# Продленная вторичная профилактика:

Европейское общество кардиологов

Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА 2014

| Рекомендация   | Клас<br>с |   |
|--|-----------|---|
| В случае необходимости проведения продленной антикоагулянтной терапии в качестве альтернативы АВК следует рассмотреть возможность назначения <b>дабигатрана (150 мг 2 р/д</b> или 110 мг 2 р/д у лиц старше 80 лет или при приеме верапамила), ривароксабана (20 мг 1 р/д) или апиксабана (2,5 мг 2 р/д) за исключением пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек). | IIA       | B |
| У пациентов, получающих продленную антикоагулянтную терапию, следует регулярно проводить переоценку соотношения риск/польза в отношении длительности терапии   | I         | C |
| Для пациентов, которые отказываются или не могут принимать пероральные антикоагулянты, для продленной профилактики рецидивов ВТЭ можно рассмотреть назначение АСК  | IIb       | B |

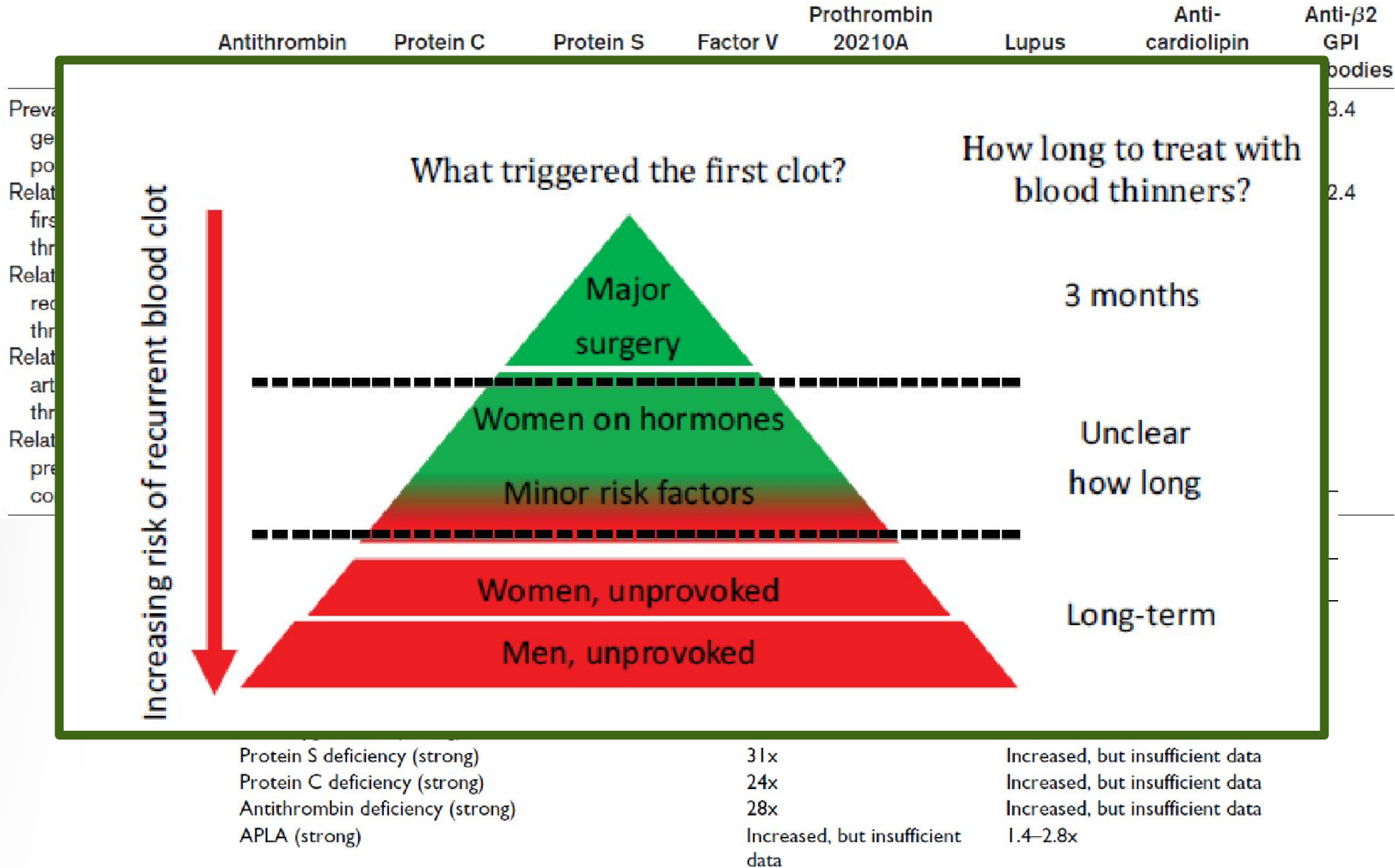
УД – уровень доказанности, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ВТЭ – венозные тромбозы, АВК-антагонисты витамина К

Konstantinides S et al European heart journal; 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

## EINSTEIN CHOICE: ривароксабан 10 или 20 мг в день по сравнению с АСК после ВТЭ

| Outcome   | Rivaroxaban 20 mg (%) | Rivaroxaban 10 mg (%) | Aspirin (%) | HR, rivaroxaban 20 mg vs aspirin | HR, rivaroxaban 10 mg vs aspirin |
|---|-----------------------|-----------------------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Recurrent VTE</b>                                      | 1.5                   | 1.2                   | 4.4         | 0.34<br>(0.2–0.59)               | 0.26<br>(0.14–0.47)              |
| <b>Recurrent VTE/MI/ischemic stroke/systemic embolism</b> | 1.7                   | 1.6                   | 5.0         | 0.34<br>(0.20–0.57)              | 0.32<br>(0.19–0.54)              |

# Тромбофилия: значимость



# Правила эффективного тестирования на наследственную тромбофилию после эпизода ВТЭ



Тромбофилии

Дефицит АТ III

Дефицит протеина С

Дефицит протеина S

Лейденовская мутация в гене фактора V

Протромбин G20210A

АФЛС

- Не в первые 3 мес
- Не выполнять при спровоцированной ВТЭ
- Неспровоцированная ВТЭ – если есть семейный анамнез, планируется отмена АК при низком геморрагическом риске
- Решение о длительности антикоагулянтов принимается в зависимости от типа ВТЭ (спровоцированная или не спровоцированная) и геморрагического риска

# Правила тестирования

## Правила тестирования «больных»

Не выполнять анализы во время диагностики венозного тромбоза/ТЭ

Не выполнять анализы в первые три месяца после эпизода венозного тромбоза/ТЭ

Целесообразен двухступенчатый алгоритм:

1 этап – генетические тесты (Лейденовская мутация и полиморфизм G20210A гена протромбина) + антитела к кардиолипину и  $\beta$ 2ГП – на фоне приема антикоагулянтов

При отрицательных результатах – отмена антикоагулянтов, мин через 2 нед. –

2 этап – оценка активности/уровней АТIII, протеинов С и S, ВА

## Правила тестирования «здоровых», желательно

- До наступления беременности
- До начала приема эстрогенов



# Редкие типы венозных

## тромбозов

- Тромбоз вен верхних конечностей – не рекомендуется тестирование в случае катетер-ассоциированного тромбоза (NICE, 2012)
- Первый эпизод тромбоза центрального венозного синуса – целесообразность тестирования на тромбофилию не доказана. Может быть обсуждена продленная терапия при выявлении дефицита АТ, протеинов С и S (NICE, 2012)
- Тромбоз вен сетчатки - не рекомендуется тестирование (NICE, 2012)
- Тромбоз абдоминальных вен – частые причины цирроз, миелопролиферативные заболевания, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, целесообразность тестирования на наследственную тромбофилию не определено (NICE, 2012)
- МПС – венозные тромбозы - не рекомендуется тестирование (NICE, 2012)
- Тромбозы поверхностных вен - не рекомендуется тестирование (NICE, 2012)

# Артериальные тромбозы,

№ 5 2012

- Testing for heritable thrombophilia is not indicated in patients with arterial thrombosis (1B).
- It is suggested that testing for heritable thrombophilia is not indicated in children with stroke (2C).

*Conclusion*—If there is an association between the inherited thrombophilias and arterial stroke, then it is a weak one, likely enhanced by other prothrombotic risk factors. The consequences of ordering these tests and attributing causality to an arterial event can result in significant costs to the health care system and pose a potential risk to patients, because this may lead to inappropriate use of long-term oral anticoagulants, exposing patients to harm without a clearly defined benefit. (*Stroke*. 2010;41:2985-2990.)

# **Артериальные тромбозы, NICE 2012**

**Тестирование на наследственную тромбофилию (в сочетании с тестированием на АФЛС) может быть рекомендовано:**

- пациентам с парадоксальными артериальными эмболиями (выявлено открытое овальное окно)
- Ранний дебют артериального тромбоза (до 50 лет) в отсутствии традиционных факторов риска

**Дополнительно может быть определен уровень гомоцистеина и липопротеина(а)**

# Пример генетического заключения

Анализ полиморфизмов ряда генов свертывающей системы крови выявил в генотипе индивида наличие гомозиготного (присутствует в каждом из аллелей пары) варианта в гене метионин-синтазы редуктазы и гетерозиготных (присутствуют только в одном аллеле пары) вариантов в генах метилентетрагидрофолатредуктазы, коагуляционного фактора VII, интегрин альфа-2 и коагуляционного фактора XII.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ:

- 1) специалистам принимать во внимание выше изложенную информацию в диагностическом поиске, дифференциальной диагностике, при выборе методов обследования, лечения (при наличии патологии) и профилактики;
- 2) динамическое наблюдение специалистами за состоянием сердечно-сосудистой системы (план и периодичность определяет лечащий врач в зависимости от наличия/отсутствия жалоб, симптомов, семейного анамнеза и др.), в т. ч.: ЭКГ, определение уровня гомоцистеина, коагулограмма;
- 3) разносторонняя профилактика заболеваний сердечно-сосудистой и других систем, в том числе: профилактика избыточной массы тела (соблюдение баланса энерготрат и потребляемых калорий, диетическая коррекция), курения, психо-эмоциональных перегрузок (освоение методик релаксации, аутотренинга, водные процедуры, массаж), дисбактериоза, режим труда и отдыха, регулярные умеренные физические нагрузки (предпочтительно аэробные - плавание, велосипед, бег);
- 4) рациональное питание с учетом индивидуальных особенностей организма (биохимические показатели крови, вес, наличие хронических заболеваний, аллергических реакций и т.д.) разрабатывает врач-диетолог, в т. ч.:
  - при гипергомоцистеинемии, семейном анамнезе ИБС, нарушениях липидного обмена: умеренное потребление продуктов, богатых насыщенными жирными кислотами (жирные сорта мяса и рыбы, внутренние органы животных, сливочное масло, яичный желток), с заменой их нежирными сортами мяса (индейка, крольчатина, курица без кожи), молочными продуктами с пониженным содержанием жира, растительными маслами, орехами (особенно миндаль);
  - экстракт зрелого чеснока AGE (оказывает ингибирующее действие на адгезию и агрегацию тромбоцитов);
  - достаточная обеспеченность организма витаминами С, РР, группы В - В1, В6, В12, солями калия и магния (курага, чернослив, абрикосы, персики, бананы, петрушка), растительной клетчаткой, антиоксидантами (фрукты, ягоды, черная смородина, натуральный яблочный сок, черный и зеленый чай, черный шоколад);
  - рыбий жир, рыба жирных и полужирных видов (лосось, макрель, сельдь, форель, сардины, тунец и др.), моллюски, содержащие омега-3 и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты и оказывающие тормозящее действие на образование атеросклеротических бляшек;
  - тепловая обработка пищи паром, путем варки и запекания позволяет сохранять пищевую ценность продуктов и является профилактикой различных заболеваний;

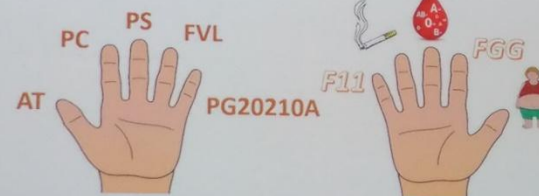
# Что ждет нас в будущем?...

Lee EJ и соав. сравнили диагностическую ценность полноэкзонного секвенирования панели из 33 генов у 18 больных с анамнезом ВТЭ. Частота выявления тромбофилии генетическим методом составила 61,1% (тромбофилии выявлены у 11 из 18 пациентов) по сравнению с 12,5% (у 2 из 16 пациентов) при традиционном тестировании. Одним из выводов данной работы явился тот факт, что стоимость полноэкзонного секвенирования в США, по сравнению с 2892,7\$, за традиционное тестирование. Стоимость традиционного тестирования составила 406.9 до 11419,8\$ (в зависимости от степени тяжести) и превышала стоимость полноэкзонного секвенирования.

Протестировано 64 пациента с ВТЭ. Выявлено носительство различных генетических вариантов, связанных с заболеванием или вариантом нормы (с клинической значимостью). В контрольной группе выявлено отсутствие встречаемости данных генетических вариантов. Носительство выявлено у 6 из 21 пациента при классическом тестировании у пациентов с анамнезом ВТЭ. Выявить тромбофилию только в 25,9% случаев.

## Conclusion

### Thrombophilia screening



| Ген (продукт)   | Вариант             | Фенотипические проявления/клиническое значение                   |
|---|---------------------|--|
| ABO (антигены ABO)  | (O, A2) vs (A1, B)  | ↑ ФВБ и фактора VIII   |
|   | rs2519093           | Неизвестно, самостоятельное значение окончательно не установлено |
| ACE (ангиотензин превращающий фермент)  | G354R               | Неизвестно   |
| ADAMTS13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондин-1-гомологичным доменом) | C668R               | Неизвестно   |
| CALR (калретикулин)   | Y57C                | Неизвестно   |
| F2 (протромбин)   | rs1799963 (G20210A) | ↑ уровня протромбина   |
|   | IVS6+5G>A           | Нарушение структуры молекулы протромбина                         |
| F5 (фактор V)   | rs6025              | Резистентность к активированному протеину C                      |
|   | T887S               | ↑ риска тромбоза   |
|   | R679Q               | Нарушение структуры протеина C                                   |
| F11 (фактор XI)   | rs2036914           | ↑ фактора XI   |
|   | rs2289252           | ↑ фактора XI   |
| FGG (γ-цепь фибриногена)  | rs2066865           | ↓ γγ'-фибриногена  |
| FGA (α-цепь фибриногена)  | E729Q               | Неизвестно   |
| FXIII (фибринолизин)  | rs1612662           | ↑ фибринолизина и фибринолитической активности                   |

| Ген (продукт)   | Вариант                | Фенотипические проявления/клиническое значение    |
|---|------------------------|---|
| HABP2 (протеаза активируемая фактором VIII)             | G534E (Marburg I)      | ↑ риска тромбоза                                  |
|   | E393Q (Marburg II)     | Нарушение структуры белка                         |
|   | C533F                  | Нарушение структуры белка                         |
|   | S6I                    | Влияние не установлено                            |
| HRG (гликопротеин, богатый гистидином)                  | R42Q                   | Нарушение структуры белка                         |
| JAK2 (Янус-киназа 2 типа)                               | R1063H                 | Нарушение структуры белка                         |
| KNG1 (высокомолекулярный кининоген)                     | rs710446               | ↓ АЧТВ  |
| PLG (плазминоген)                                       | A494V                  | Вероятно отсутствие влияния                       |
|   | R490Q                  | Вероятно отсутствие влияния                       |
| PROC (протеин C)  | R57W                   | ↑ риска тромбоза                                  |
|   | A301S                  | ↑ риска тромбоза                                  |
| PROCR (рецептор протеина C)                             | rs867186               | ↑ свободного эндотелиального рецептора протеина C |
| PROS1 (протеин S)                                       | Y234C                  | ↑ риска тромбоза                                  |
|   | P76L                   | Влияние не установлено                            |
|   | R233K                  | ↑ риска тромбоза                                  |
|   | S460P (Heerlen аллель) | ↑ риска тромбоза                                  |
|   | R40L                   | ↑ риска тромбоза                                  |
| SERPINA 10 (протеин Z-зависимый протеиназный ингибитор) | Q384R                  | Нарушение структуры белка                         |
|   | 21_23 delCCT           | Влияние не установлено                            |
|   | W324X                  | Нарушение структуры белка                         |
| SERPINC1 (антитромбин)                                  | S426W                  | Нарушение структуры белка                         |
|   | D232N                  | Нарушение структуры белка                         |
|   | L131F                  | ↑ риска тромбоза                                  |
|   | 260 c.778_779insGAA    | Нарушение структуры белка                         |
|   | c.1153+5G>C            | Нарушение структуры белка                         |
| SERPIND1 (кофактор гепарина II типа)                    | R468C                  | Нарушение структуры белка                         |
| SERPINE2 (нексин-протеаза 1 типа)                       | M64T                   | Влияние не установлено                            |
| SERPINF2 (α2-антиплазмин)                               | P451S                  | Вероятно отсутствие влияния                       |
| SH2B3   | V402M                  | Нарушение структуры белка                         |
| SLC44A2 (транспортер холино-подобного протеина 2 типа)  | rs2288904              | Неизвестно  |
| STXBP5 (синтаксин-связывающий белок 5 типа)             | rs1039084              | ↑ фактора Виллебранда                             |
| TF (тканевой фактор)                                    | R343W                  | Неизвестно  |
| THBD (тромбомодулин)                                    | P401L                  | Нарушение структуры белка                         |
| TSPAN15 (тетраспанин 15)                                | rs78707713             | Неизвестно  |
| VWF (фактор Виллебранда)                                | rs1063856              | ↑ фактора Виллебранда                             |