

**Российский университет дружбы народов
Кафедра госпитальной терапии с курсом
клинической лабораторной диагностики
Курс гематологии**

Тромбофилии

Профессор, д.м.н. Стуклов Н.И.

Схема гемостаза



ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ. ГРУППА Б. (ВТОРИЧНЫЕ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ В ПРОЦЕССЕ ПРОТЕОЛИЗА)

Наименование

Ведущий механизм действия

АНТИТРОМБИН I

ПРОДУКТЫ ДЕГРАДАЦИИ
ФИБРИНА (ДФФ, РФМК, Д-
димер)

• ИНГИБИРУЕТ
КОНЕЧНЫЙ
ЭТАП
СВЕРТЫВАНИЯ
В КРОВИ,
ФАКТОР IXa,
АГРЕГАЦИЮ
ТРОМБОЦИТОВ
В
ПЛК,СОРБ
ИРЛУ
ТИ
ИНАК
ТИВИ
РЛУТ
ТРОМ

Система фибринолиза

Внутренняя система

F. XII (Hageman f.)
+
прекалликреин
+
ВЫСОКО
молекулярный
кининоген

Внешняя система

стрептокиназа
урокиназа
тканевые активаторы

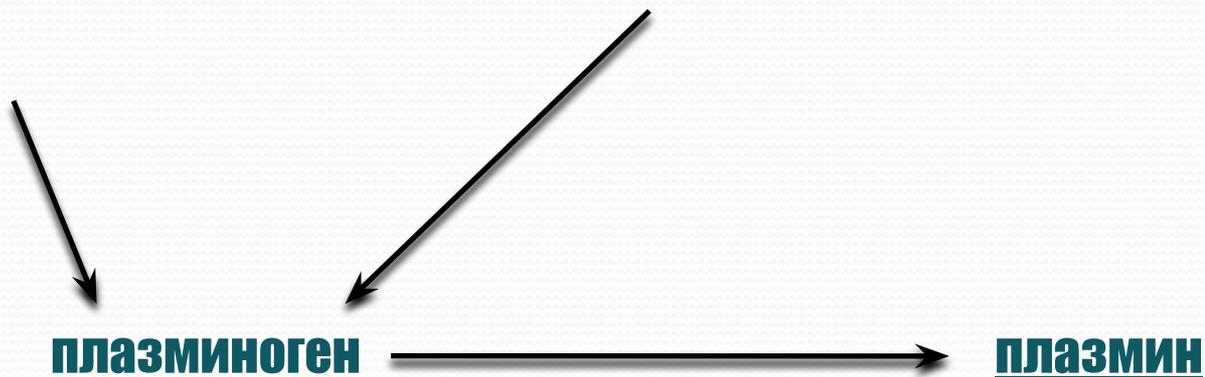
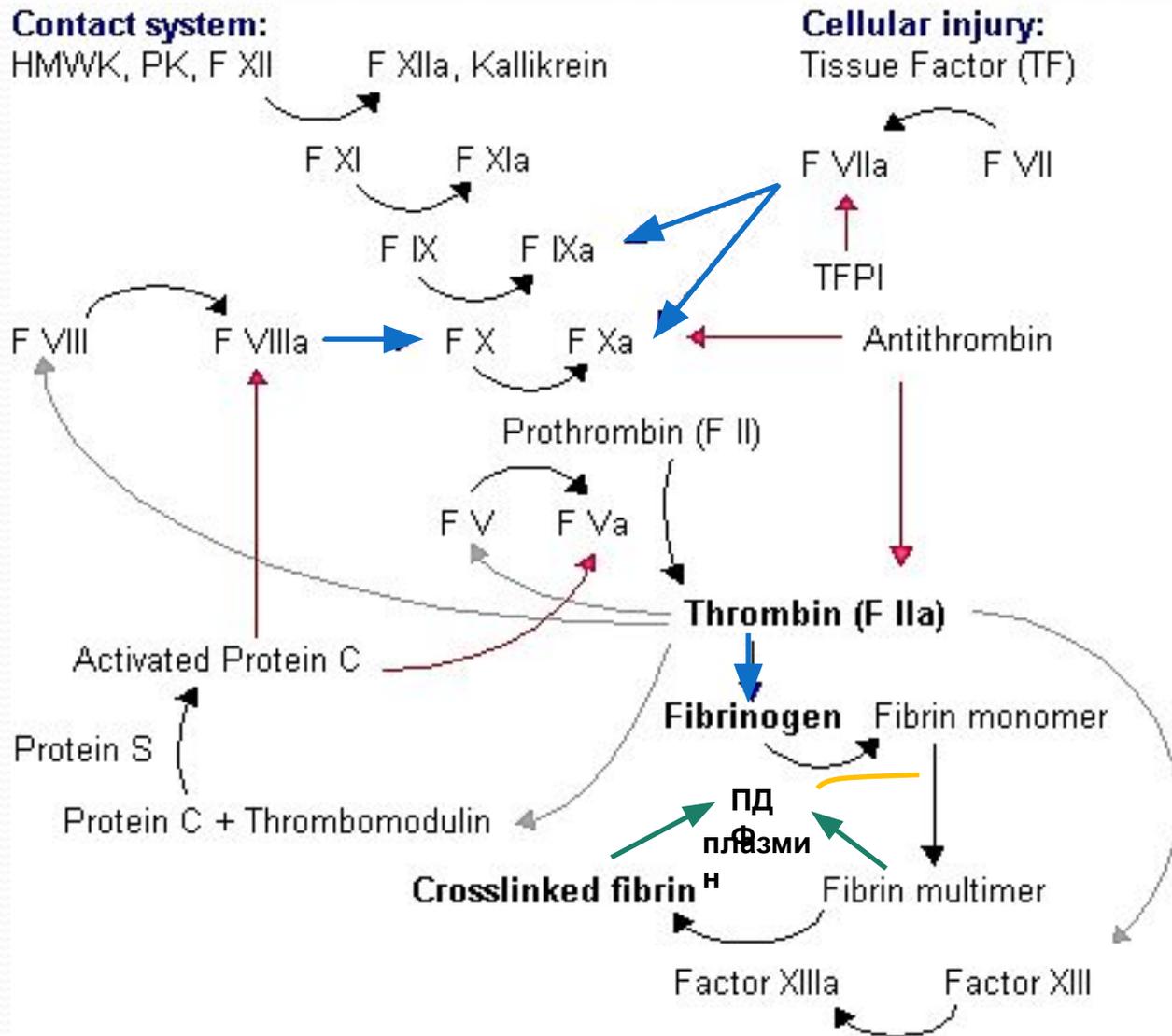


Схема плазменного гемостаза



Каскад свертывания

Реакции, катализируемые активированными факторами

Функции тромбина

Действие ингибиторов

Фибринолиз

Ингибирование продуктами деградации

Тромбофилии

- патологические сдвиги в системе гемостаза, приводящие к развитию тромбозов, ишемий, инфарктов органов.

Классификация тромбофилий

Гематогенные

- I. **Формы, обусловленные нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза**
- II. **Формы, обусловленные дефицитом или аномалией физиологических антикоагулянтов**
- III. **Формы, связанные с отсутствием, гиперпродукцией или аномалией плазменных факторов свертывания крови (прокоагулянтов)**
- IV. **Формы, связанные с нарушением фибринолиза**
- V. **Метаболические формы**

Негематогенные

- I. **Гемореологические формы**
- II. **Аутоиммунные и инфекционно-иммунные формы**
- III. **Паранеопластический тромбоэмболический синдром**
- IV. **Ятрогенные (в том числе медикаментозные) формы**

Клинические проявления тромбофилий

- I. **Артериальные и венозные тромбозы с ишемией органов**
- II. **Невынашивание беременности (до 40%)**
- III. **Высокий риск метастазирования**
- IV. **Риск тромбозов при приеме контрацептивов**
- V. **Риск тромбозов при длительной неподвижности**

Гематогенные тромбофилии

I. Тромбофилии вследствие нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

- **гипертромбоцитозы;**
- **при повышенной агрегабельности тромбоцитов (синдром вязких или липких тромбоцитов);**
- **повышенная продукция фактора Виллебранда сосудистым эндотелием (дефицит или аномалия фактора ADAMTS-13)**

II. Тромбофилии вследствие дефицита естественных антикоагулянтов

- **дефицит АТ-III;**
- **дефицит протеина С;**
- **дефицит протеина S;**
- **дефицит кофактора II гепарина;**
- **дефекты тромбомодулина;**
- **гиперпродукция богатого гистидином гликопротеина.**

III. Тромбофилии, связанные с отсутствием, аномалией или гиперпродукцией свертывающих факторов (прокоагулянтов).

- **тромбогенная дисфибриногенемия;**
- **атипичный фибриноген (гепатома);**
- **повышение уровня и активности фактора VII (проконвертина);**
- **гиперпродукция фактора VIII;**
- **повышение резистентности фактора V к активированному протеину С;**
- **аномалия фактора II (протромбина);**
- **дефицит фактора XII.**

IV. Тромбофилии, обусловленные нарушением фибринолиза

- **дефицит или аномалия плазминогена;**
- **вторичные гипоплазминогемии;**
- **нарушение продукции тканевого активатора плазминогена (ТПА);**
- **повышение содержания в плазме ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) и α 2-антиплазмина;**
- **нарушения фибринолиза, связанные с наследственным дефицитом фактора XII и каллекреин-кининовой системы;**
- **гипофибринолиз с наследственным дефицитом протеинов C и S.**

V. Метаболические тромбофилии

- **при гиперлипидемиях и атеросклерозе;**
- **при диабете и диабетической ангиопатии;**
- **при гипергомоцистеинемии.**

Негематогенные тромбофилии

I. Гемореологические тромбофилии

- замедление тока крови;
- шок (любого генеза);
- ускорение тока крови в местах сужения сосудов.

II. Аутоиммунные и инфекционно-иммунные тромбофилии

- **антифосфолипидный синдром;**
- **вирусные тромбоваскулиты;**
- **бактериальный эндокардит и другие виды сепсиса.**

III. Паранеопластические тромбоэмболические синдромы (синдром Труссо)

IV. Ятрогенная (в том числе медикаментозная) тромбофилия

- **гормональные эстрогеновые и прогестиновые препараты;**
- **L-аспарагиназа и другие цитостатики.**

Наследственные (генетические детерминированные) тромбофилии

Наиболее частые:

- **резистентность Va к протеину C;**
- **дефицит AT III;**
- **дефицит протеина C;**
- **дефицит протеина S;**
- **наследственная гипергомоцистеинемия;**
- **тромбогенные дисфибриногенемии;**
- **мутация гена протромбина G20210A;**
- **формы, связанные нарушением фибринолиза;**
- **комбинированные тромбофилии.**

Резистентность фактора Va к протеину С

- **точечная мутация гена V – аномалия фактора V Лейден;**
- **формирование устойчивости Va и VIIIa к протеину С;**
- **повышение тромбогенного потенциала свертывающей системы;**
- **рецидивирующие флеботромбозы и тромбозмболии.**

Дефицит АТ III

- **Самая частая форма наследственной тромбофилии (3-4% всех тромбозов);**
- **самый сильный антикоагулянт – многофакторное действие (ингибирует все факторы свертывания внешнего пути, тромбин);**
- **при действии гепарина действие усиливается в 1000 раз;**
- **аутосомно-доминантный тип наследования;**
- **венозные и артериальные тромбозы;**
- **пик 15-35 лет.**

Дефицит плазминогена

- не генерируется плазмин – блок фибринолиза;
- гомозиготное носительство не совместимо с жизнью;
- гетерозиготное носительство проявляется во взрослом возрасте;
- клинические проявления схожи с дефицитом АТ III;
- положительный эффект вызывает назначение стероидов (даназол, стенолон) 10 мг/день – длительно.

Дефицит протеина С

- **протеин С активируется комплексом тромбин-тромбомодулин;**
- **синтезируется в печени, витамин К-зависимый фактор;**
- **аутосомно-рецессивный тип наследования;**
- **гомозиготное носительство – смерть в период новорожденности;**
- **частота гетерозиготного носительства 1/16000 чел.;**
- **нарушение функции блокирования Va и VIII a, нейтрализация PAI-1;**
- **рецидивирующие венозные тромбозы и тромбозмболии;**
- **характерны некрозы кожи при лечении непрямыми антикоагулянтами.**

Дефицит протеина S

- **протеин S присутствует в двух видах – свободный и связанный;**
- **свободный – активный антикоагулянт, кофактор протеина C;**
- **наследование по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью;**
- **гомозиготное носительство не описано;**
- **рецидивирующие венозные тромбозы и тромбозмболии;**
- **характерны некрозы кожи при лечении непрямыми антикоагулянтами.**

Наследственная гипергомоцистеинемия

- Дефект метилтетрагидрофолатредуктазы или цистатион-**b**-синтетазы;
- прямое и опосредованное действие на эндотелий, что обуславливает снижение активации тромбомобулина и протеина С, увеличение содержания тканевого тромбопластина;
- повышение агрегации тромбоцитов;
- ранее развитие атеросклероза, артериальные и венозные тромбозы.

Клинические проявления тромбофилий

- **тромбозы поверхностных вен**
 - **острый тромбоз (температура, болезненность, уплотнение подкожной клетчатки, покраснение кожи, образование плотного тяжа);**
 - **подострый тромбоз;**
 - **рецидивирующие тромбозы;**
- **тромбозы глубоких вен (боли, цианоз, отек конечности, трофические расстройства, флегмоны, ТЭЛА);**

Клинические проявления тромбофилий

- **ТЭЛА** (немотивированная одышка в покое, боли в грудной клетке, кашель, кровохарканье, повышение температуры, падение АД, коллапс, церебральные нарушения);
- **Артериальные тромбозы** (боль, симптомы зависят от локализации):
 - Ишемия I степени: онемение, похолодание конечности, парэстезии, боль;
 - Ишемия II степени: нарушение чувствительности, активных движений в суставах;
 - Ишемия III степени: субфасциальный отек, гангрена;

Диагноз:

- **Анамнез (семейный анамнез при наследственных тромбофилиях, сопутствующие заболевания при приобретенных);**
- **Клиническая картина;**
- **Данные лабораторных исследований (развернутая коагулограмма с определением уровня факторов свертывания и физиологических антикоагулянов, агрегатограмма, диагностика полиморфизма генов тромбогенности методом ПЦР);**
- **Инструментальные методы (УЗИ, дуплексное сканирование сосудов, ангиография, ЭХО КГ, сцинтиграфия легких, КТ, МРТ ...);**

Лечение

Определяется

- **Формой тромбофилии**
- **Клинической картиной**

Лечение

● Острый венозный тромбоз и ТЭЛА:

1. **Гепарин** 5000 ЕД болюсно в/в, далее непрерывная инфузия 1000-1500 ЕД/час (под контролем АЧТВ каждые 4-6 часов);

2. Перевод на НМГ:

- Надропарин (фраксипарин) п/к 0,6 – 2 мл/сут (в зависимости от массы тела) или эноксапарин (клексан) п/к 1-2 мг/кг – 7-10 сут., затем снижение дозы – поддерживающая терапия (1/2 дозы).

● При ТЭЛА:

- тромболизис: стрептокиназа 250000 МЕ в течение 30 мин., урокиназа 4400 ЕД/кг в течение 10 мин., далее поддерживающая доза или рекомбинантный t-PA (алтеплаза) 100 мг в течение 2 часов;
- тромбэктомия.

Лечение

- **Артериальный тромбоз:**

- 1. тромбэктомия или тромболизис;**

- 2. гепарин или НМГ + антикоагулянты:**

ацетилсалициловая кислота внутрь 100-300 мг/сут.

**или клопедогрел (плавикс) внутрь 300 мг/первые сутки,
затем 75 мг/сут.;**

- 3. поддерживающая терапия (1/2 дозы).**

Коррекция гемостаза при некоторых формах тромбофилий

При резистентности Va к активированному протеину С, при дефиците протеина С и S, АТ III, фактора XII, при тромбогенных дисфибриногенемиях в острый период артериального или венозного тромбоза и ТЭЛА проводят трансфузии СЗП: 800 – 1000 мл/сут.

Коррекция гемостаза при некоторых формах тромбофилий

При дефиците протеина С в острый период:
Дротрекогин альфа (рекомбинантный
активированный протеин С) в/в со скоростью 24
мкг/кг/ч в течении 96 часов.

Коррекция гемостаза при некоторых формах тромбофилий

При резистентности Va к активированному протеину C , при дефиците протеина C и S в подострый период терапия сулодексидом и антиагрегантами:

сулодексид внутрь 250 мг/2 раза в сут. в течение 2-3 месяцев;

+

ацетилсалициловая кислота внутрь после еды 75-150 мг/сут. длительно или

клопедогрел (плавикс) внутрь 37,5 мг/сут. (1/2 табл) длительно.

Коррекция гемостаза при некоторых формах тромбофилий

При дефиците АТ III в острый период:

концентрат АТ III в/в 1000 – 1500 ЕД/сут. в первые 3 - 4 дня, далее 1 р/3 сут. (содержание АТ III поддерживается выше 70%).

При дефиците АТ III в подострый период:

варфарин внутрь 2,5 – 5 мг/сут. 1р/сут в одно и то же время суток с контролем МНО (2,0 – 3,5) еженедельно или в сочетании с

ацетилсалициловой кислотой внутрь после еды 75-150 мг/сут. длительно или

клопедогрел (плавикс) внутрь 37,5 мг/сут. длительно (МНО 2).

Профилактика тромбозов и ТЭЛА

- При рецидивирующих тромбозах в анамнезе - непрямые антикоагулянты: варфарин (МНО 2-3,5).
- При патологии протеина С – сулодексид внутрь 250 мг/2 раза в сутки 2-3 месяца.
- При микроциркуляторных нарушениях – ангиопротекторы: антистакс, детралекс, танакан, флебодиа, этамзилат.
- При гипергомоцистеинемии - дополнительно внутрь комплекс витаминов В6, В12, В9 в течение 2 мес. 3 раза в год.

Оценка эффективности

- Клинически – снижение отечности, болезненности, рентгенологические улучшения при ТЭЛА.

Контроль за лечением

- варфарин - МНО 2-3,5, в сочетании с антиагрегантами - МНО 2;
- НФГ (гепарин) – АЧТВ 1,5-2 нормы;
- НМГ (фраксипарин) – анти-Ха активность в плазме 0,3 – 0,7 ЕД;
- антиагреганты – индуцированная агрегация тромбоцитов.

Прогноз наследственных тромбофилий

- **зависит от своевременности и адекватности антитромботической профилактики;**
- **зависит от степени дисфункции органов;**
- **тромбозы глубоких вен могут осложниться ТЭЛА.**

Антифосфолипидный синдром

- приобретенная тромбофилия иммунного генеза.
- **Под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные – наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами.**

Антифосфолипидный синдром

Эпидемиология

- **Занимает первое место среди всех причин приобретенных тромбозов;**
- **Выявляется в 25% среди больных с тромбозами.**

Антифосфолипидный синдром

Классификация

Клиническая:

- первичный АФС;
- вторичный АФС;
- катастрофический АФС

Серологическая:

- серопозитивный АФС:
 - с наличием волчаночного антикоагулянта;
 - без волчаночного антикоагулянта;
- серонегативный АФС

Антифосфолипидный синдром

Этиология (вторичный АФС):

- аутоиммунные заболевания (СКВ, системный васкулит, узелковый периартериит);
- аллергические заболевания;
- инфекции (ВИЧ, HCV, ЦМВ, микоплазмоз);
- опухоли;
- лимфопролиферативные заболевания;
- заболевания печени;
- ХПН;
- заболевания клапанов сердца;
- асимптоматическая циркуляция АФА (АФ антител).

При отсутствии – первичный АФС

Антифосфолипидный синдром

Патогенез:

- **выработка АФА и/или волчаночного антикоагулянта (Ig G, M), которые ингибируют отрицательно заряженные фосфолипиды;**
- **связывание с эндотелием;**
- **подавление синтеза простациклина – наиболее мощного естественного ингибитора агрегации, стимуляция синтеза VWF, индукция ТФ;**
- **связывание с гепарином – блок активации АТ III;**

Антифосфолипидный синдром

Патогенез:

- при образовании АТ к протеину С – блок протеина С;
- при образовании АТ к факторам V, VIII, - приобретенная резистентность Va к протеину С;
- тромботическая тромбоцитопения – связь АТ с Fc-фрагментами рецептором тромбоцитов.

Антифосфолипидный синдром

Клиника:

- **поражение сосудов малого и среднего калибра – нарушение микроциркуляции в коже и органах;**
- **развитие микро- и макротромбозов вен и артерий;**
- **привычное невынашивание беременности.**

Антифосфолипидный синдром

Клиника:

- **НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ:**
 - церебральная ишемия (рецидивирующая);
 - рецидивирующие инсульты;
 - деменция, нарушение памяти, психические расстройства, глухота, эпилептиформные припадки.....;
- **ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ:**
 - сетчатое ливидо (участи цианоза);
 - некротизирующая пурпура;
 - периферическая гангрена;
 - геморрагические проявления.

Антифосфолипидный синдром

Клиника:

- ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ: тромбозы артерий, вен, сетчатки;
- ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ:
 - инфаркт миокарда (7%);
 - антикардиолипидные антитела (70%) – поражение клапанного аппарата – сердечная недостаточность;
 - тромбозы сосудов мозга;
- ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК: тромбозы почечных артерий, вен, капилляров клубочков;
- ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ: ТЭЛА – 30%;
- ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ: синдром Бадда-Киари;
- ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ: асептический некроз;
- АКУШЕРСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ.

Антифосфолипидный синдром

Диагностика:

- **клинический анализ крови;**
- **общий анализ мочи;**
- **коагулограмма + тесты паракоагуляции (этаноловый тест, орто-фенантролиновый тест – определение РФМК), D-димер, протеины С, S, резистентность фактора Va к протеину С, ВА, VWF;**
- **агрегация тромбоцитов;**
- **иммунологические тесты: определение АТ к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину..., определение антитромбоцитарных АТ;**
- **ревмопробы, онкомаркеры, IЕ-клетки, трепанобиопсия, онкопоиск....;**
- **УЗИ, КТ, МРТ, ангиография...**

Антифосфолипидный синдром

Лечение:

ПРИ ПЕРВИЧНОМ АФС:

- **без клинических проявлений – выжидательная тактика;**
- **при наличии клинических проявлений – антиагреганты, антикоагулянты, плазмаферез;**

ПРИ ВТОРИЧНОМ АФС

- **лечение основного заболевания**

Антифосфолипидный синдром

Лечение:

ПРИ ОСТРОМ ТРОМБОЗЕ:

- антиагреганты + НМГ;

ПРИ ПОДОСТРОМ ТРОМБОЗЕ:

- антиагреганты + сулодексид;

ВО ВСЕХ СЛУЧАЯХ – плазмаферез;

ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ:

- азатиоприн внутрь 50 мг/сут. длительно или
- циклоспорин А внутрь 3 мг/кг/сут. длительно.

ПРОФИЛАКТИКА ТЭЛА.

Антифосфолипидный синдром

Лечение катастрофического АФС:

- **введение препаратов АТ III, протеина С;**
- **плазмаферез;**
- **НМГ;**
- **пульстерапия метилпреднизолоном: 1000 мг/сут. в/в кап.**
- **Циклофосфан 400-1000 мг/сут. Длительно или до развития цитопении;**
- **Иммуноглобулин человека нормальный: в/в 400 мг/кг/сут. 3 дня.**

Антифосфолипидный синдром

Прогноз:

- определяется тяжестью клинических проявлений;
- тяжестью основного заболевания;
- тромбозэмболическими осложнениями.



Спасибо за внимание.