

Тромбофилии у детей: ранняя диагностика, как средство профилактики тромботических осложнений.

Пшеничная К.И.

СПб ГПМА, Кафедра педиатрии с курсами перинатологии и эндокринологии ФПК и ПП



Система гемостаза – совокупность механизмов, обеспечивающих в физиологических условиях циркуляцию крови в замкнутом сосудистом русле, профилактику кровоточивости и остановку кровотечения при повреждениях.

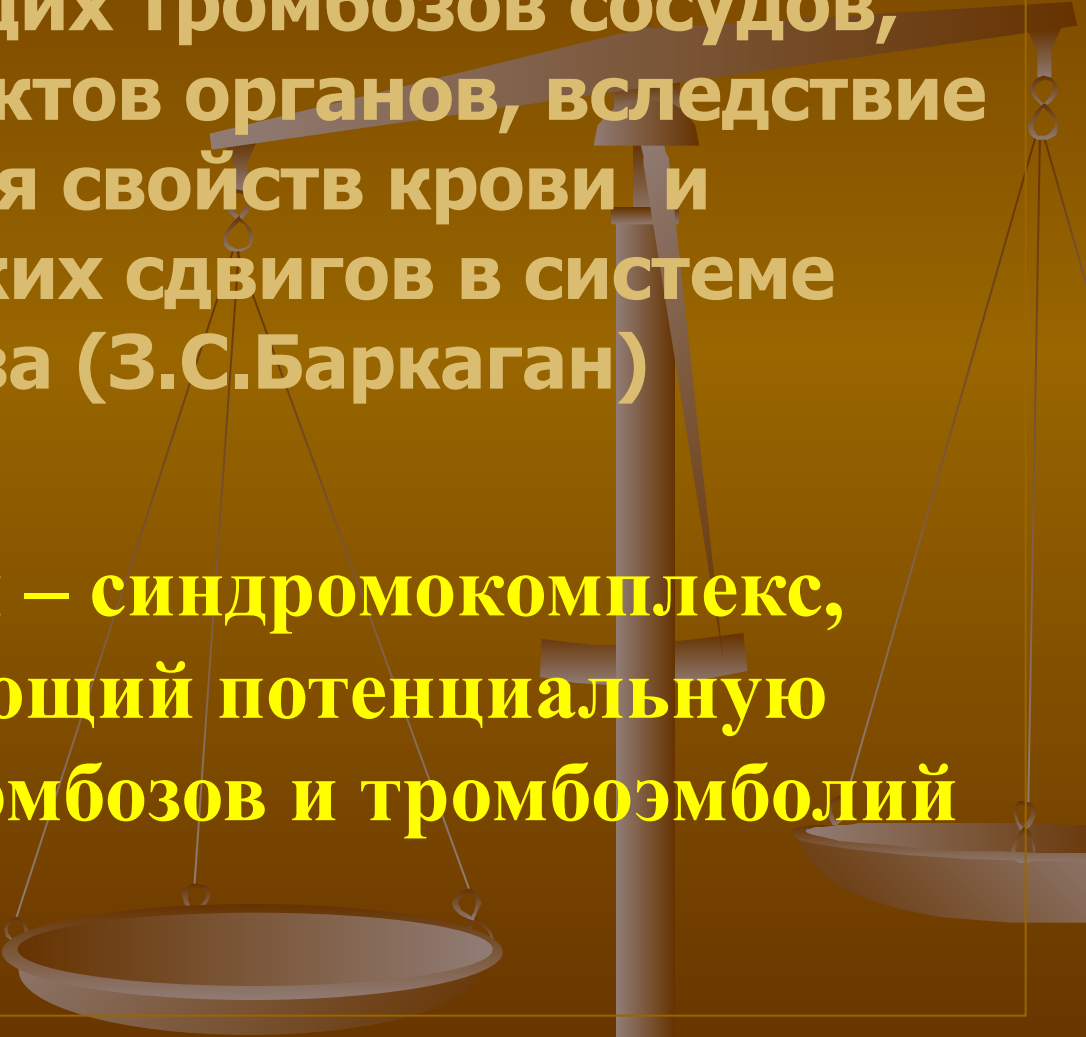
Механизмы (звенья) гемостаза:

1. Тромбоцитарный (клеточный)
2. Сосудистый
3. Плазменный (коагуляционный)

Патология гемостаза – гемостазиопатии:

1. геморрагические
2. тромботические
3. смешанные





Тромбофилия - это повышенная склонность организма к развитию рецидивирующих тромбозов сосудов, ишемий и инфарктов органов, вследствие нарушения свойств крови и патологических сдвигов в системе гемостаза (З.С.Баркаган)

Тромбофилия – синдромокомплекс, характеризующий потенциальную возможность тромбозов и тромбоэмболий

Триада Вирхова

**Повреждение
эндотелия**



ТРОМБОЗ

**Нарушение
кровотока**



**Гипер-
коагуляция**



КЛАССИФИКАЦИЯ ТРОМБОФИЛИЙ

ТРОМБОФИЛИИ

ВРОЖДЕННЫЕ

ПРИБРЕТЕННЫЕ

плазменный

тромбоцитарный

сосудистый

плазменный

тромбоцитарный

сосудистый

Дефицит физиологических АК
Высокая активность FVIII, FW
Нарушение фибринолиза
Дисфибриногемия

Синдром липких тромбоцитов

Аневризмы, мальформации, гипоплазии, патологическая извитость

Дефицит физиологических АК
Эндотелиоз:
высокая активность FVIII, FW
ТТП
Нарушение фибринолиза
АФС
ГГЦ
ДВС

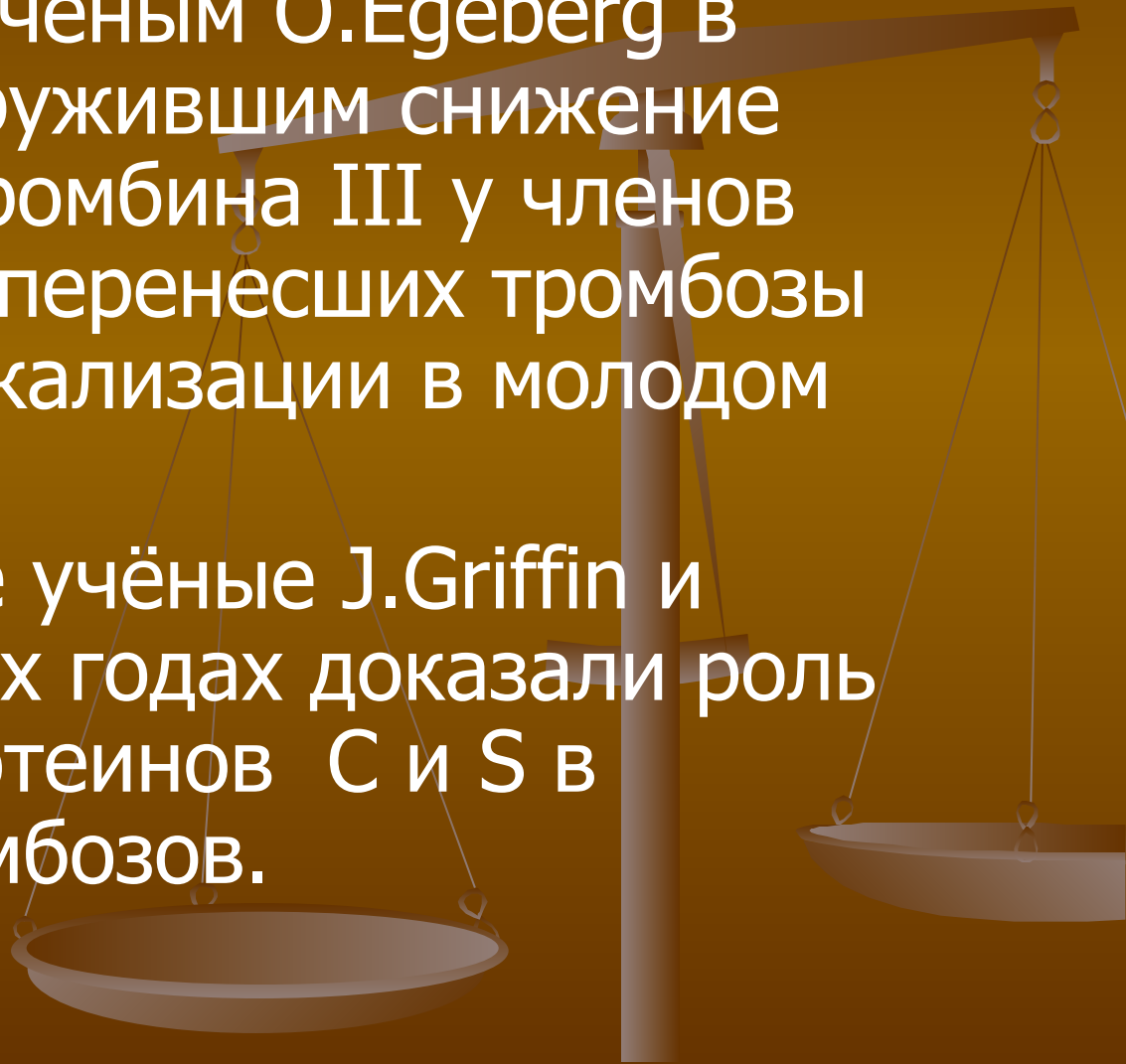
Гиперагрегация Тромбоцитоз ГИТ

Васкулиты
Атеротромбоз
Онкотромбоз
Ятрогенный тромбоз
ПХТ

Коррекция нарушений гемостаза

1. Термин «наследственная тромбофилия» впервые использован норвежским учёным O.Egeberg в 1965г. , обнаружившим снижение уровня антитромбина III у членов одной семьи, перенесших тромбозы различной локализации в молодом возрасте.

2. Американские учёные J.Griffin и C.Esmon в 80-х годах доказали роль дефицита протеинов C и S в развитии тромбозов.

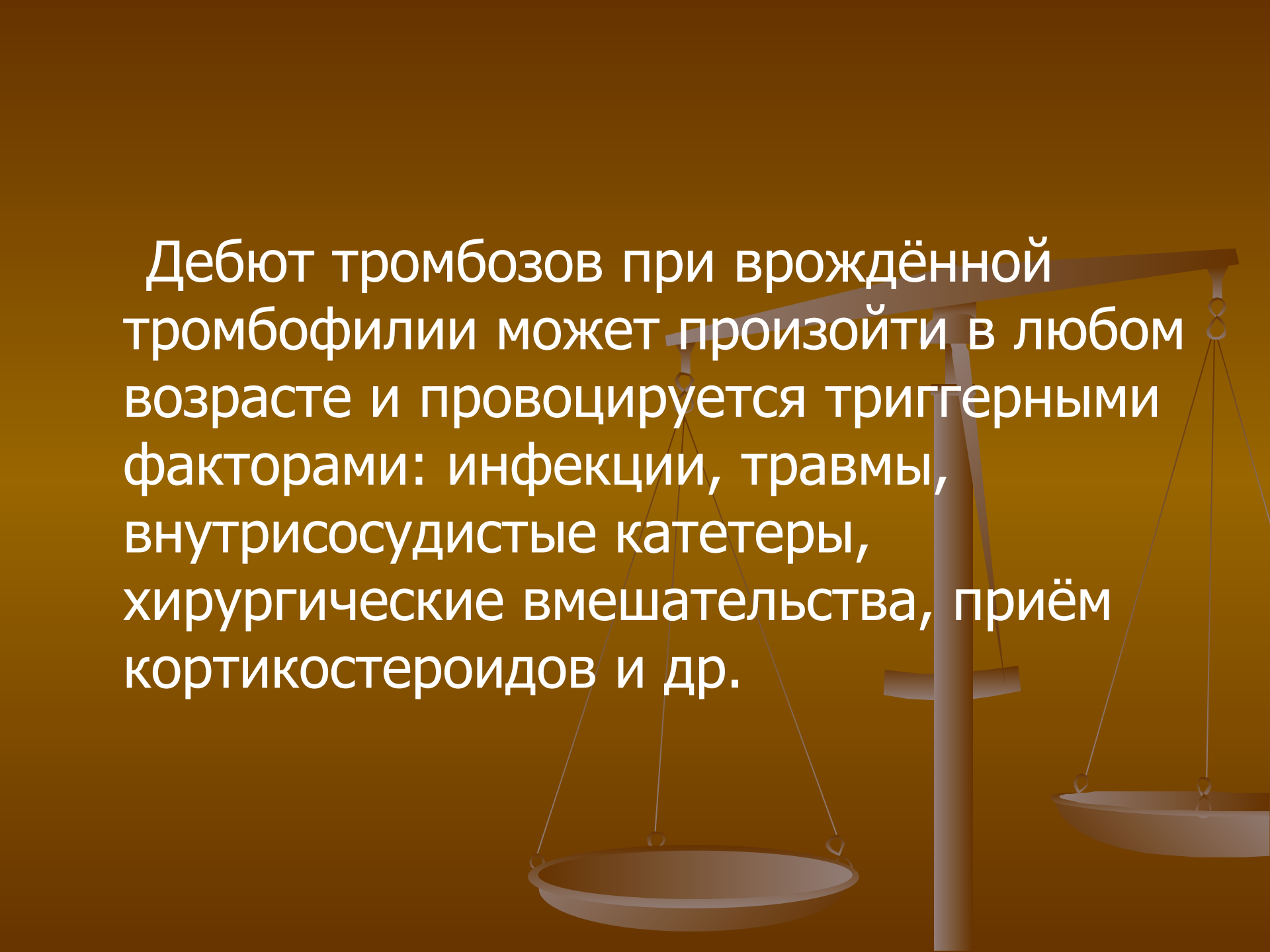


Врождённые тромбофилии

- **Мутации генов:** ген фактора I (фибриногена); фактора V Лейден, фактора II (протромбина) – **наибольшая диагностическая значимость в диагностике тромбофилии**. Другие мутации: в генах молекулы плазминогена (описано только у гетерозигот, гомозиготные формы этого дефицита несовместимы с жизнью), АТ-III, протеинов C и S.
- **Полиморфизмы:** гены тромбоцитарных рецепторов, факторов системы фибринолиза, обмена гомоцистеина (MTHFR) и др. Полиморфизмы могут указывать на более высокую *вероятность* тромбоза при определённых обстоятельствах, но могут клинически и не проявляться. Симптоматика проявляется в более старшем возрасте по сравнению с мутациями диагностически значимым в возникновении тромбозов является наличие **трёх и более** полиморфизмов.

При гетерозиготном носительстве дефекта клиническая манифестация происходит в более старшем возрасте (подростки), гомозиготные варианты дефицитов антикоагулянтов могут проявляться с периода новорождённости.

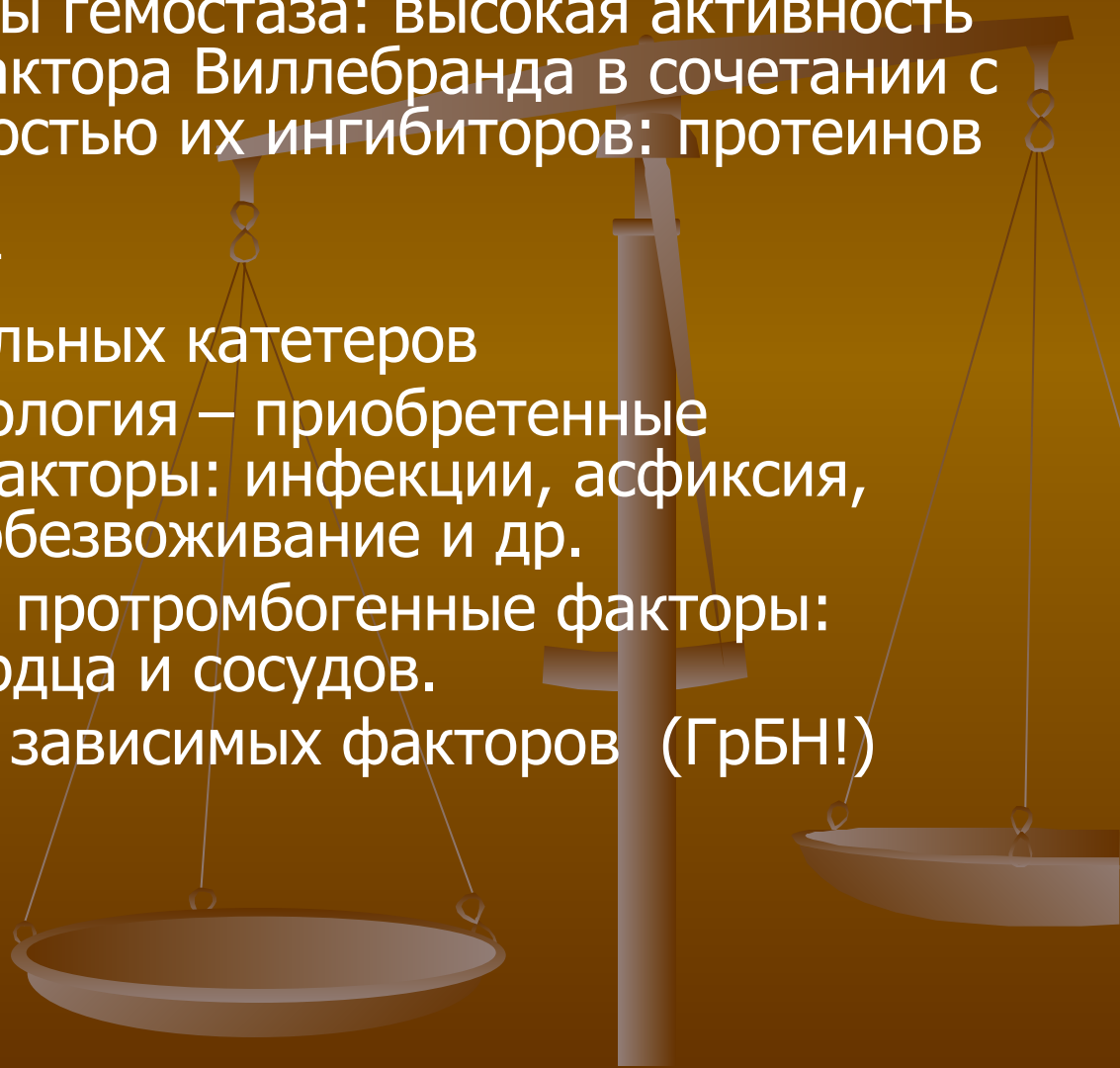
(А.В.Чупрова с соав., 2007)



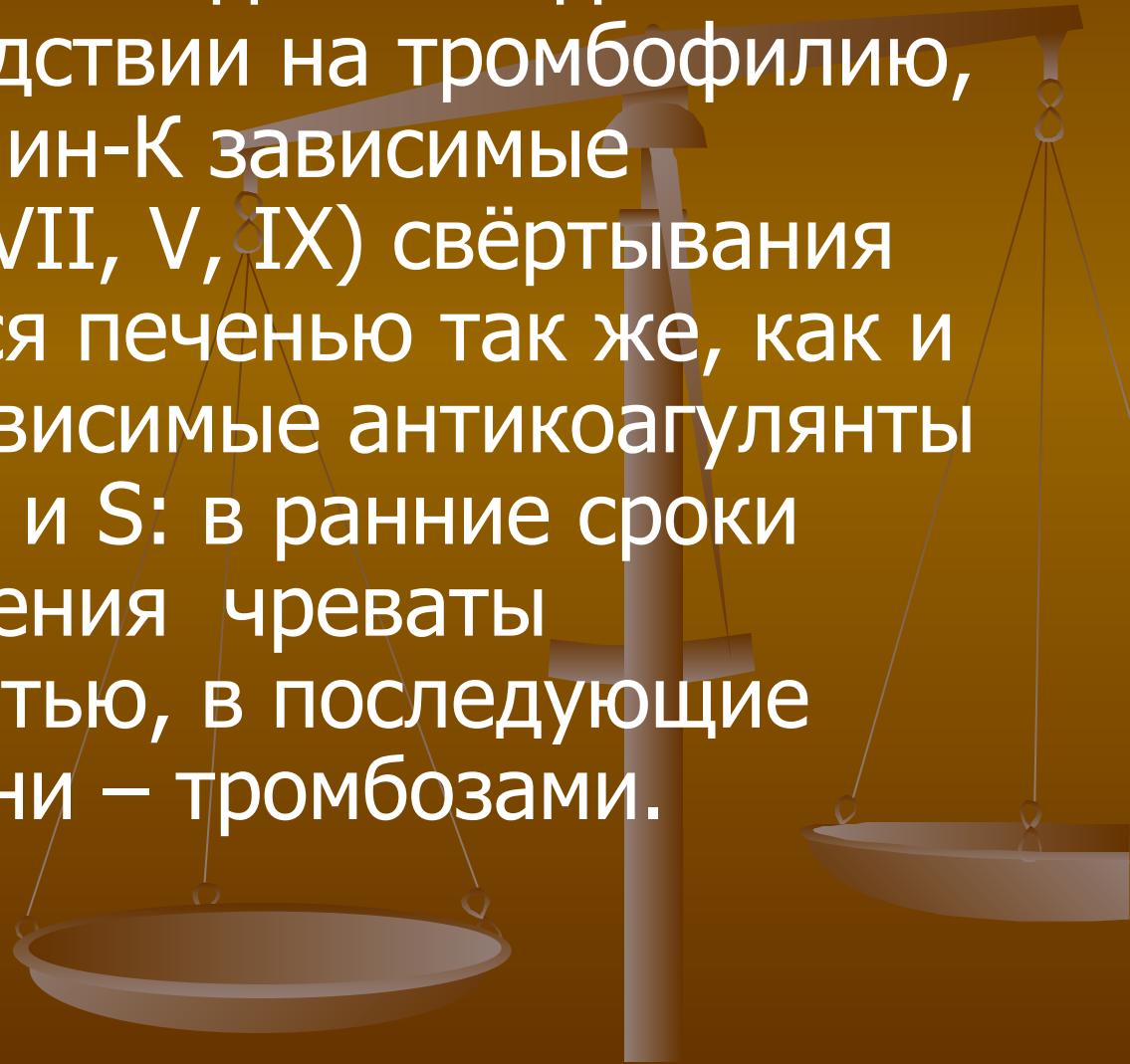
Дебют тромбозов при врождённой тромбофилии может произойти в любом возрасте и провоцируется триггерными факторами: инфекции, травмы, внутрисосудистые катетеры, хирургические вмешательства, приём кортикостероидов и др.

Факторы, предрасполагающие к тромбозам у новорождённых

- Особенности системы гемостаза: высокая активность факторов V, VIII, фактора Виллебранда в сочетании с пониженной активностью их ингибиторов: протеинов C и S.
- Высокий гематокрит
- Применение центральных катетеров
- Сопутствующая патология – приобретенные протромбогенные факторы: инфекции, асфиксия, патология печени, обезвоживание и др.
- Другие врождённые протромбогенные факторы: пороки развития сердца и сосудов.
- Дефицит витамин-К зависимых факторов (ГрБН!)



При наличии геморрагической болезни новорождённых надо обследовать детей впоследствии на тромбофилию, так как витамин-К зависимые факторы (II, VII, V, IX) свёртывания синтезируются печенью так же, как и витамин-К зависимые антикоагулянты – протеины С и S: в ранние сроки жизни нарушения чреваты кровоточивостью, в последующие периоды жизни – тромбозами.



Приобретенные тромбофилии

- Комплексные нарушения: центральные венозные катетеры, катетеры пуповины, опухолевые заболевания, системные васкулиты, ДВС-синдром, химиотерапия, травмы, инфекции, аутоиммунная патология, шок, сепсис, приём эстрогенов др.
- Изолированные формы нарушений (редки): антитела к фосфолипидам (АФС-синдром), иммунная депрессия отдельных факторов.

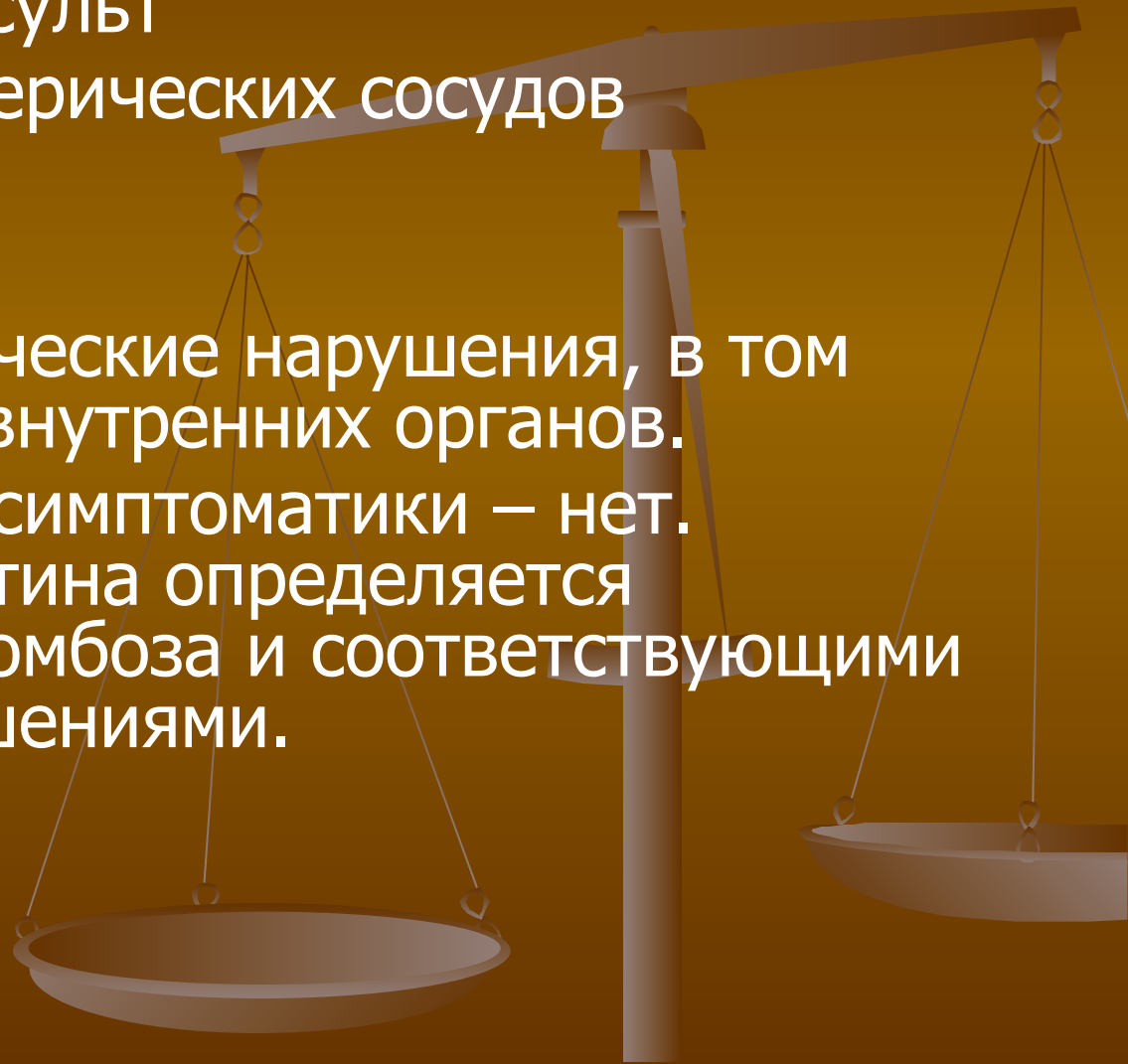
Н.В! Эти же факторы могут являться «разрешающими» при врождённой тромбофилии.

Роль метаболических нарушений в развитии тромбофилии и тромбозов

- Метаболический синдром: сочетание тканевой инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, первичной АГ, дислипидемии, абдоминального ожирения, гипреурикемии (И.И.Спичак с соав., Москва, 2015)
- Гипергомоцистеинемия – нарушение обмена фолиевой кислоты

Клинические проявления

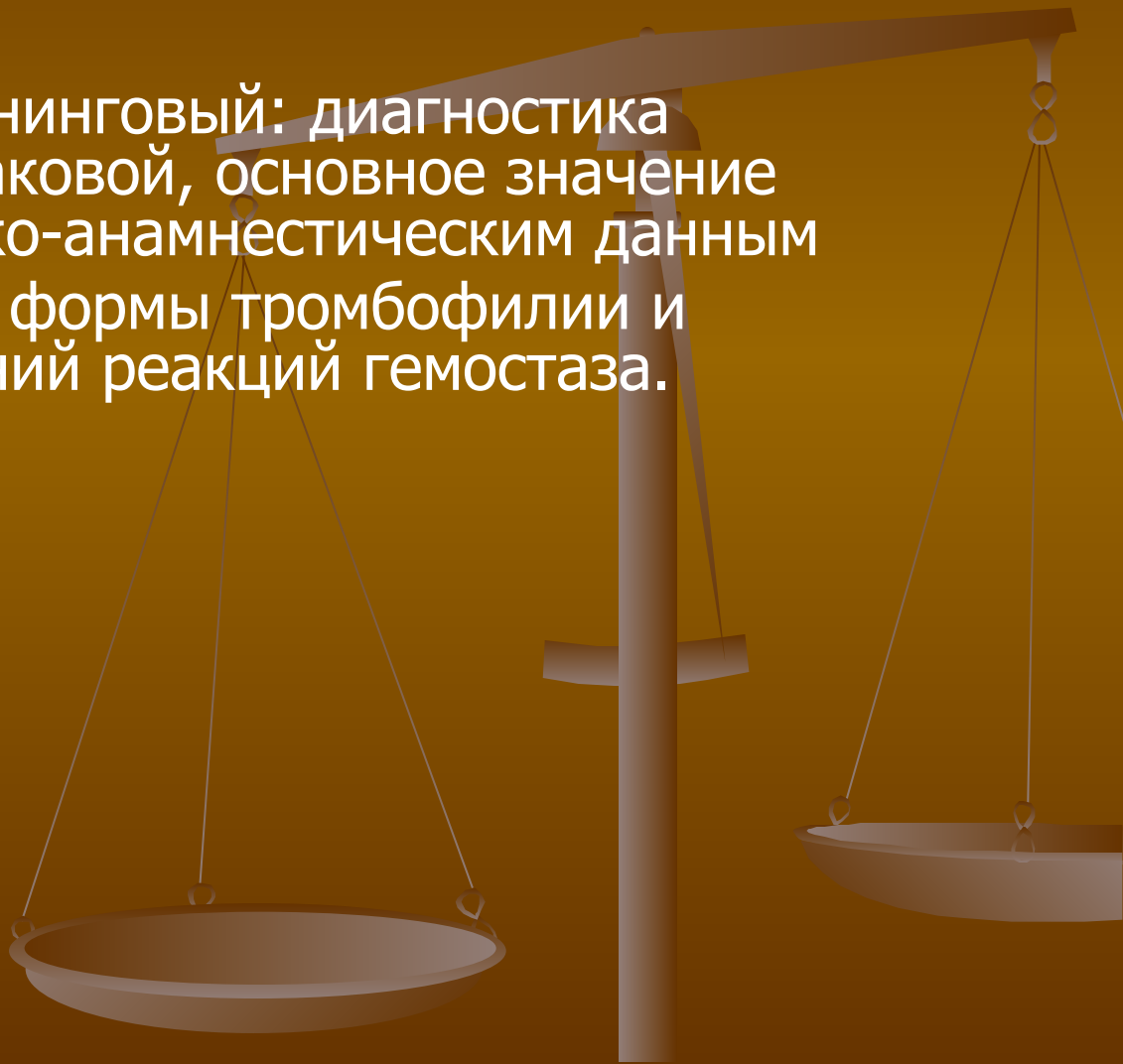
- Ишемический инсульт
- Тромбозы периферических сосудов
- ТЭЛА
- ДВС-синдром
- Другие тромботические нарушения, в том числе – сосудов внутренних органов.
Специфической симптоматики – нет.
Клиническая картина определяется локализацией тромбоза и соответствующими органными нарушениями.



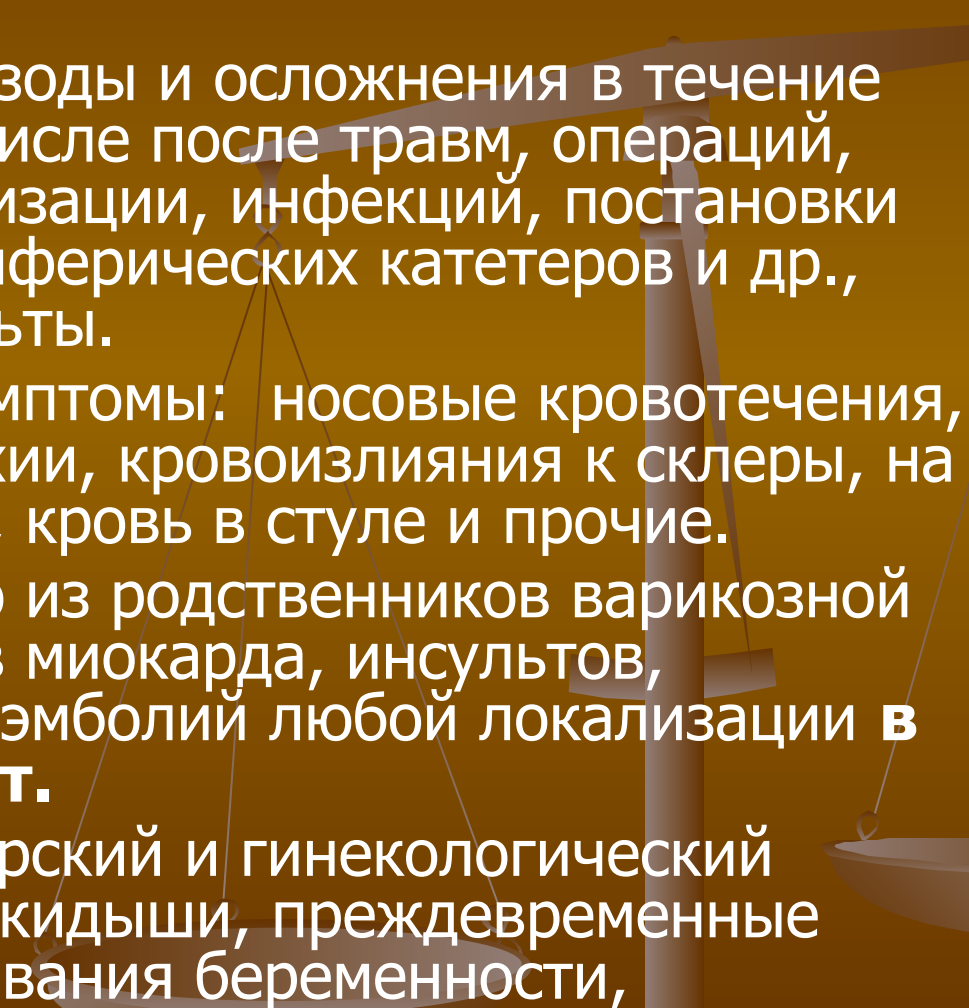
Принципы диагностики тромбофилий (З.С.Баркаган, А.П.Момот)

Двухэтапная диагностика

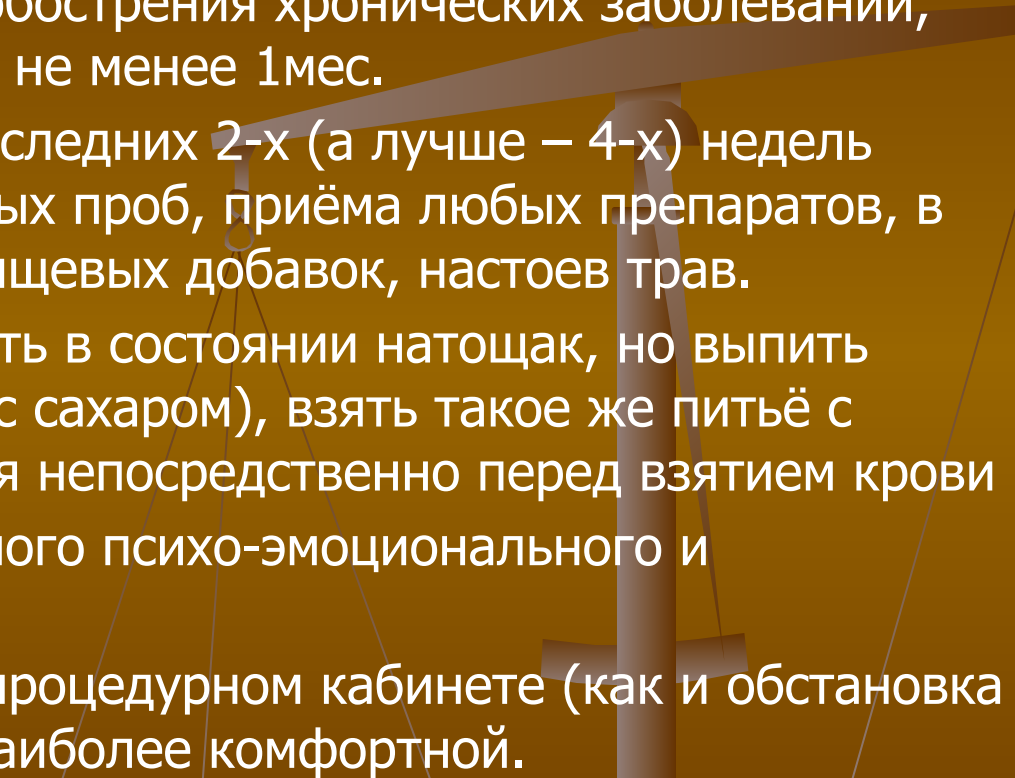
1. Первый этап – скрининговый: диагностика тромбофилии, как таковой, основное значение принадлежит клинико-анамнестическим данным
2. Второй – выявление формы тромбофилии и механизмов нарушений реакций гемостаза.



Дополнительный гемостазиологический анамнез при диагностике тромбофилии

1. Проявления геморрагической болезни новорождённых
 2. Тромботические эпизоды и осложнения в течение всей жизни, в том числе после травм, операций, состояния иммобилизации, инфекций, постановки центральных и периферических катетеров и др., ишемические инсульты.
 3. Геморрагические симптомы: носовые кровотечения, синяковость, петехии, кровоизлияния к склеры, на видимых слизистых, кровь в стуле и прочие.
 3. Наличие у кого-либо из родственников варикозной болезни, инфарктов миокарда, инсультов, тромбозов и тромбоемболий любой локализации **в возрасте до 50 лет.**
 4. Отягощённый акушерский и гинекологический анамнез матери: выкидыши, преждевременные роды, угрозы прерывания беременности, неverified эпизоды болей в животе и
- 

Условия проведения исследования системы гемостаза.

- Отсутствие острых или обострения хронических заболеваний, состояний интоксикации не менее 1мес.
 - Отсутствие в течение последних 2-х (а лучше – 4-х) недель прививок, туберкулиновых проб, приёма любых препаратов, в том числе витаминов, пищевых добавок, настоев трав.
 - В день обследования быть в состоянии натощак, но выпить тёплого чая (по вкусу – с сахаром), взять такое же питьё с собой для использования непосредственно перед взятием крови
 - Соблюдение максимального психо-эмоционального и физического покоя.
 - Температура воздуха в процедурном кабинете (как и обстановка в целом) должна быть наиболее комфортной.
- 

Показания для генетического обследования

- Перенесенная геморрагическая болезнь новорождённых
 - Наличие у матери в анамнезе: замершей беременности, задержки развития плода, выкидышей, акушерских кровотечений; угрозы прерывания настоящей беременности
 - Наличие у родственников инсультов и инфарктов до 50 лет, ТЭЛА, тромбозов глубоких вен и других тромботических и тромбоэмболических осложнений
- N.B! Мультигенная форма тромбофилии более, чем у 67% лиц с тромбозами, мутации генов ф.V,II менее, чем у 1/4 больных ВТЭ, мутации как таковые, встречаются в популяции в <1%, полиморфизм в >1% (Капустин С.И. с соав., 2016)

Молекулярно-генетическое тестирование

1. Генетические маркёры дисфункции плазменного звена гемостаза:

- Мутация в гене фактора V Leiden
- Мутация 20210G-A в гене протромбина
- Полиморфизм 675 4G-5G в гене PAI-1
- Полиморфизм 455G-A в гене фактора I
- Полиморфизм 46C-T в гене фактора XII

2. Генетические маркёры дисфункции тромбоцитарного звена гемостаза

- Полиморфизм 1565T-C(A1/A2) в гене гликопротеина GrIIIa(HPA1)
- Полиморфизм 434T-C(2A/2B) в гене гликопротеина GrIv(HPA2)
- Полиморфизм 807C-T в гене гликопротеина GrIa
- Полиморфизм H1/H2 в гене рецептора АДФ (P2Y12)

3. Генетические маркёры атеросклероза и артериальной гипертензии

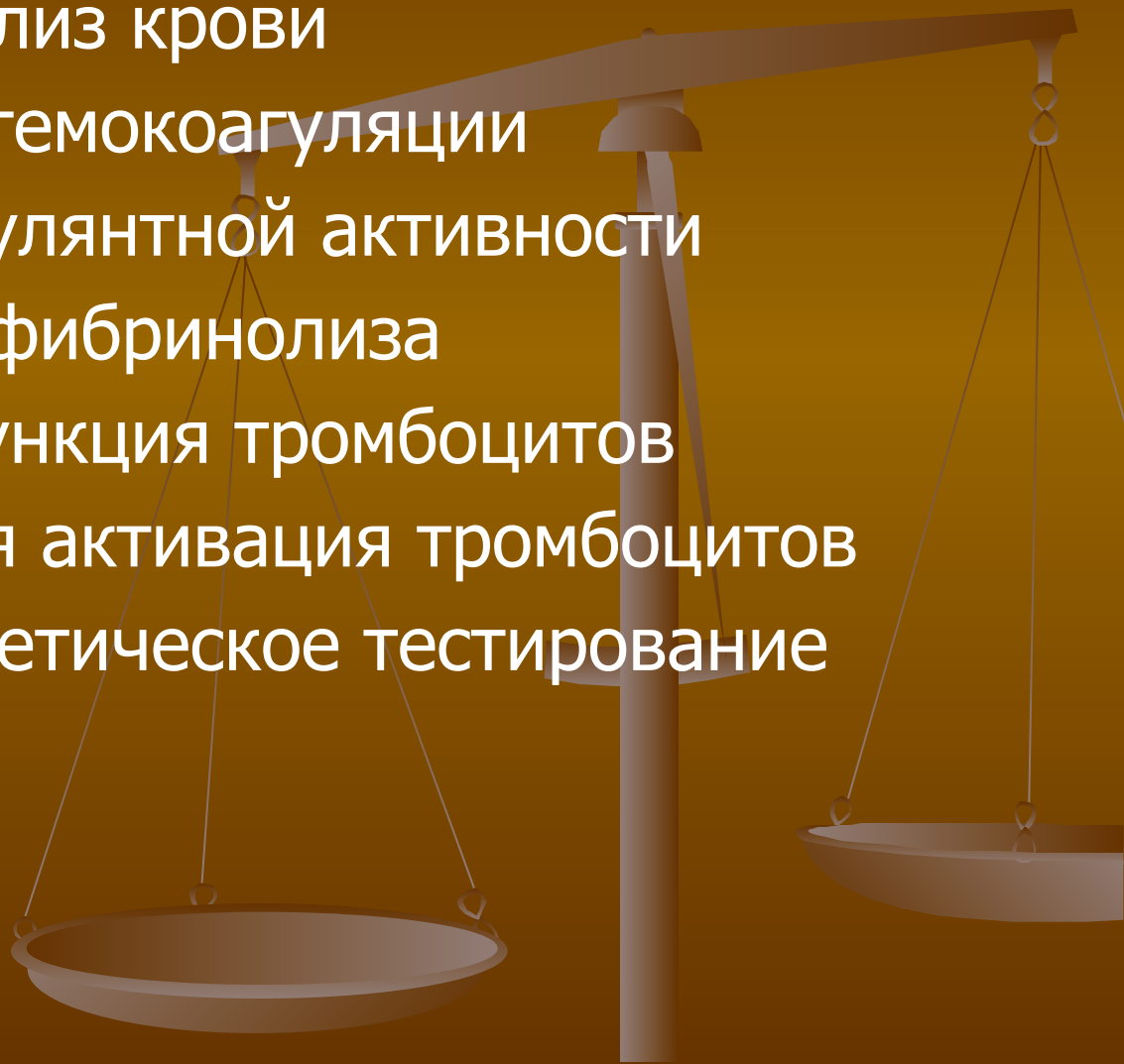
- Полиморфизм 677C-T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)

4. Фармакогенетические маркёры эффективности терапии

Оценка гиперчувствительности к варфарину и др. полиморфизмы

Лабораторные исследования

- Клинический анализ крови
- Оценка системы гемостаза
- Оценка антикоагулянтной активности
- Оценка системы фибринолиза
- Динамическая функция тромбоцитов
- Внутрисосудистая активация тромбоцитов
- Молекулярно-генетическое тестирование



Дефицит АТ-III

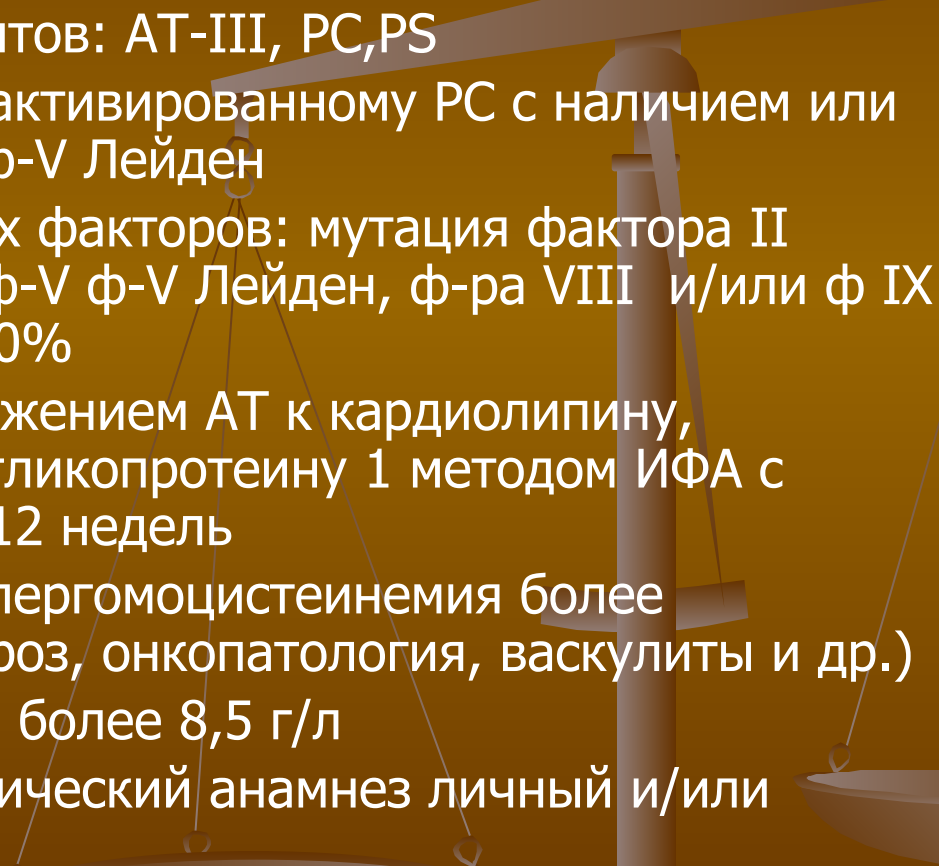
- В норме уровень АТ- III составляет 90-120% (снижение его уровня до 40-70% от нормы может не проявляться клинически при достаточной функциональной активности)
- Приобретенный: заболевания печени, ДВС, массивные тромбозы, заболевания почек (нефротический синдром).
- Врожденный – наследование аутосомно-доминантное, анамнез в семье отягощён в 50% случаев; у гомозигот возможна ранняя смерть от тромботических осложнений, у гетерозигот тромбозы артериальные и венозные чаще в возрасте 15-35 лет, а также у детей.

Дефицит протеина С

- Показатель в норме 70-130%
- Приобретенный при заболеваниях печени, массивном тромбозе, ДВС, тромбозе воротной вены, печёночных вен (с-м Бадда-Киари)
- Врождённый – 0,5% в общей популяции; возможна манифестация в раннем детском возрасте. Гетерозиготные варианты дефицита протеинов С и S (как и дефицит АТ-Ш) редко проявляются в периоде новорождённости.

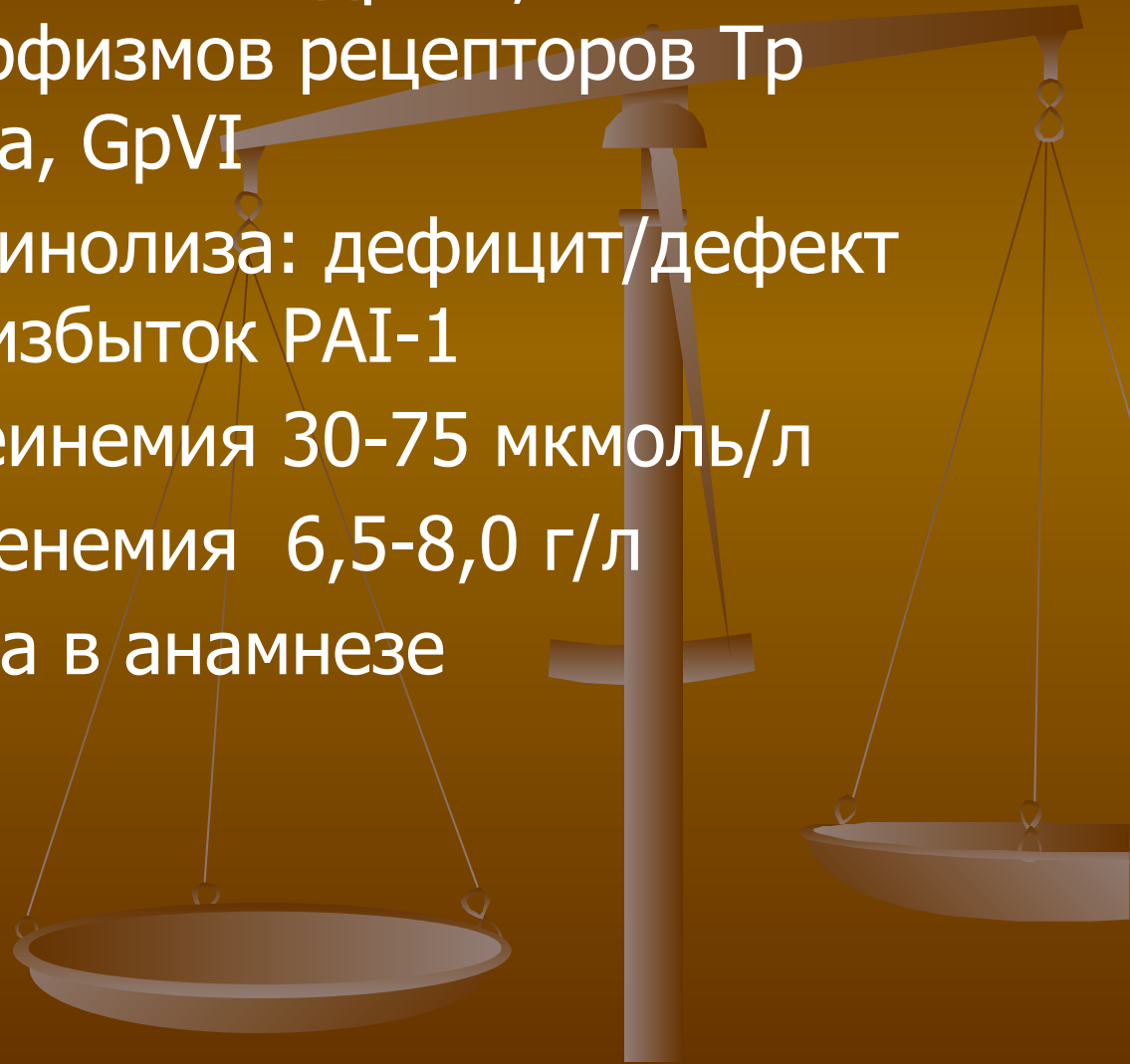
Степень риска тромбозов при врождённых и приобретённых тромбофилиях (Lane D., Grant P.J., 2000, Colman R.W., 2001)

Высокий тромботический риск

- Дефицит антикоагулянтов: АТ-III, РС, PS
 - Резистентность ф-V к активированному РС с наличием или отсутствием мутации ф-V Лейден
 - Изменения плазменных факторов: мутация фактора II (G20210A), аномалия ф-V ф-V Лейден, ф-ра VIII и/или ф IX – активность более 150%
 - АФЛ синдром с обнаружением АТ к кардиолипину, протромбину и бета2-гликопротеину 1 методом ИФА с интервалом не менее 12 недель
 - Дефект эндотелия (гипергомоцистеинемия более 100мкмоль, атеросклероз, онкопатология, васкулиты и др.)
 - Гиперфибриногенемия более 8,5 г/л
 - Отягощённый тромботический анамнез личный и/или семейный
- 

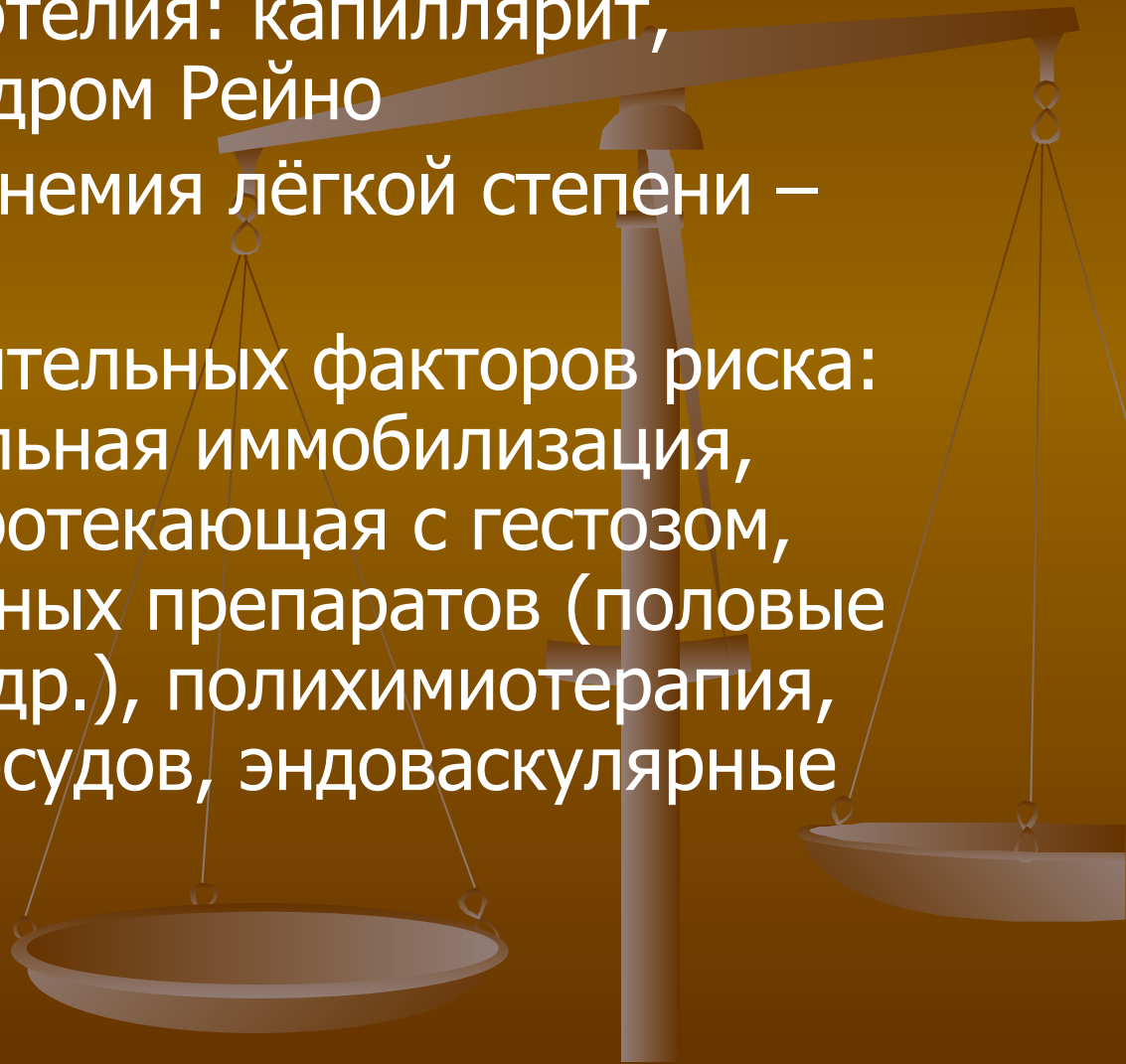
Средний тромбогннный риск

- Гиперагрегационный синдром , в том числе за счёт полиморфизмов рецепторов Тр GpIIb/IIIa, GpIba, GpVI
- Аномалии фибринолиза: дефицит/дефект плазминогена, избыток PAI-1
- Гипергомоцистеинемия 30-75 мкмоль/л
- Гиперфибриногенемия 6,5-8,0 г/л
- Эпизод тромбоза в анамнезе



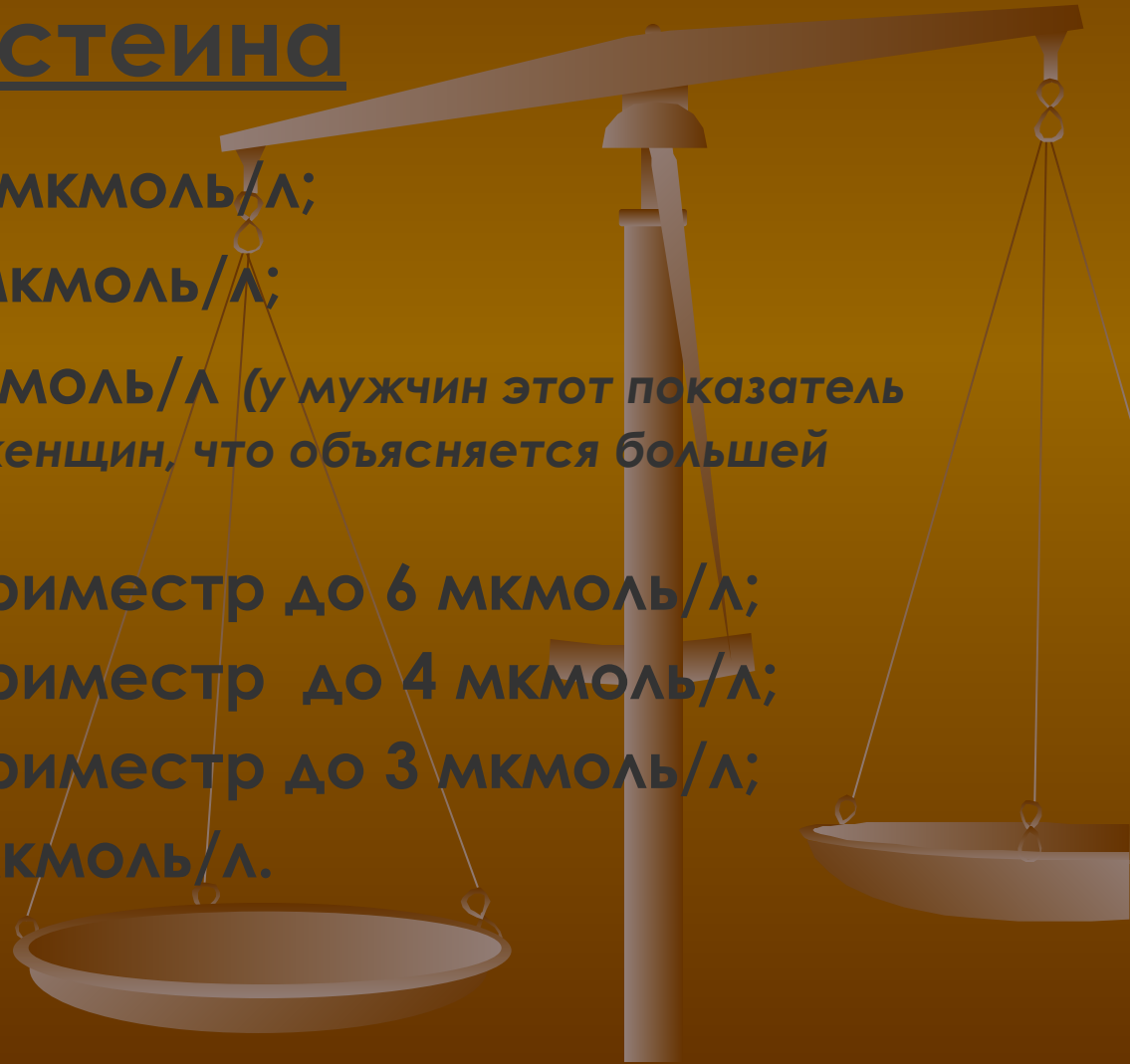
Лёгкий тромбогенный риск

- Дисфункция эндотелия: капиллярит, гемангиомы. Синдром Рейно
- Гипергомоцистеинемия лёгкой степени – 15-30 мкмоль/л
- Наличие дополнительных факторов риска: операции, длительная иммобилизация, беременность, протекающая с гестозом, приём тромбогенных препаратов (половые стероиды, ГКС и др.), полихимиотерапия, катетеризация сосудов, эндоваскулярные операции



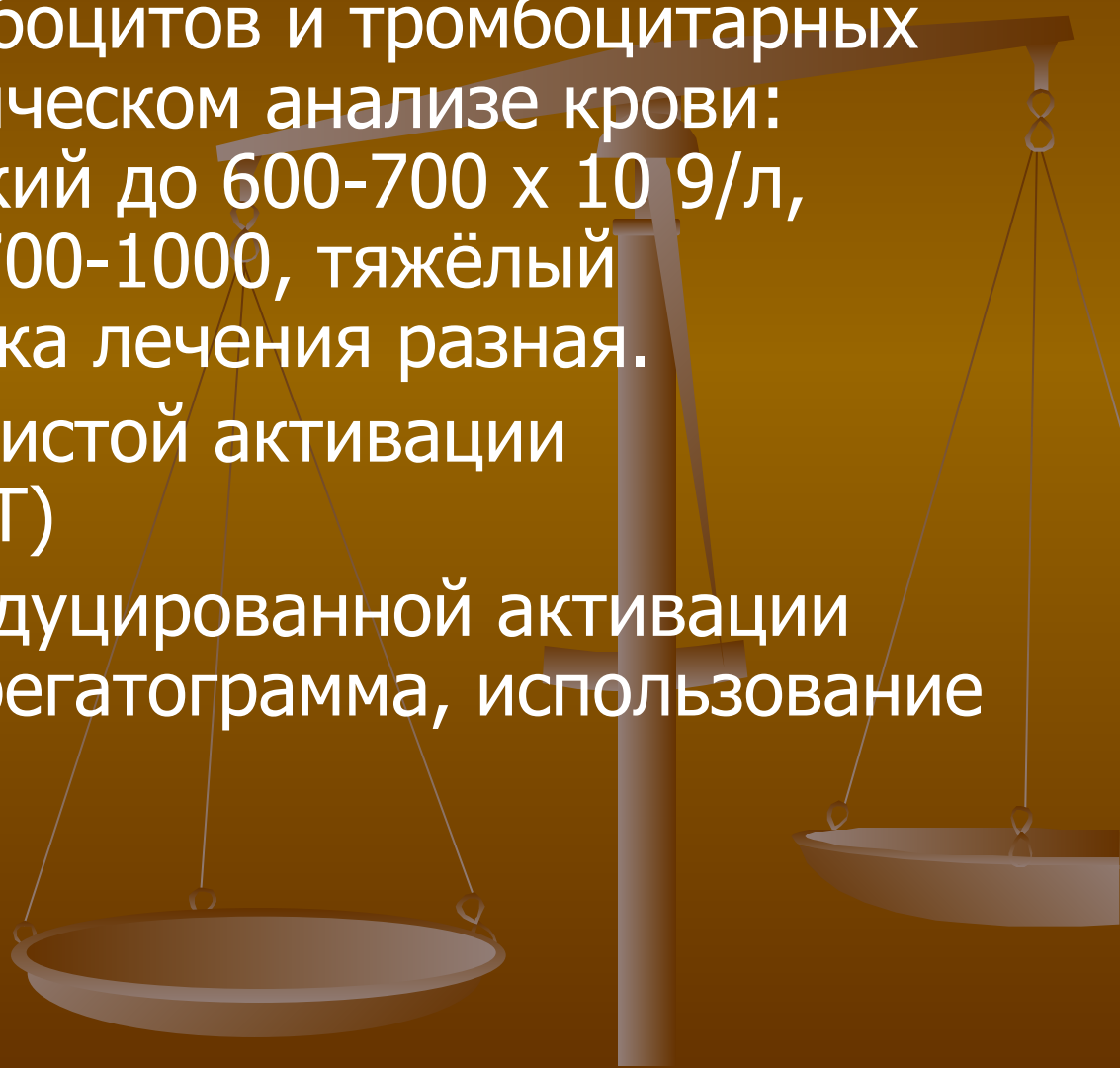
Нормы гомоцистеина

- дети — около 5 мкмоль/л;
- подростки 6–7 мкмоль/л;
- взрослые - 10 мкмоль/л (у мужчин этот показатель обычно выше, чем у женщин, что объясняется большей мышечной массой);
- беременные 1 триместр до 6 мкмоль/л;
- беременные 2 триместр до 4 мкмоль/л;
- беременные 3 триместр до 3 мкмоль/л;
- пожилые до 13 мкмоль/л.



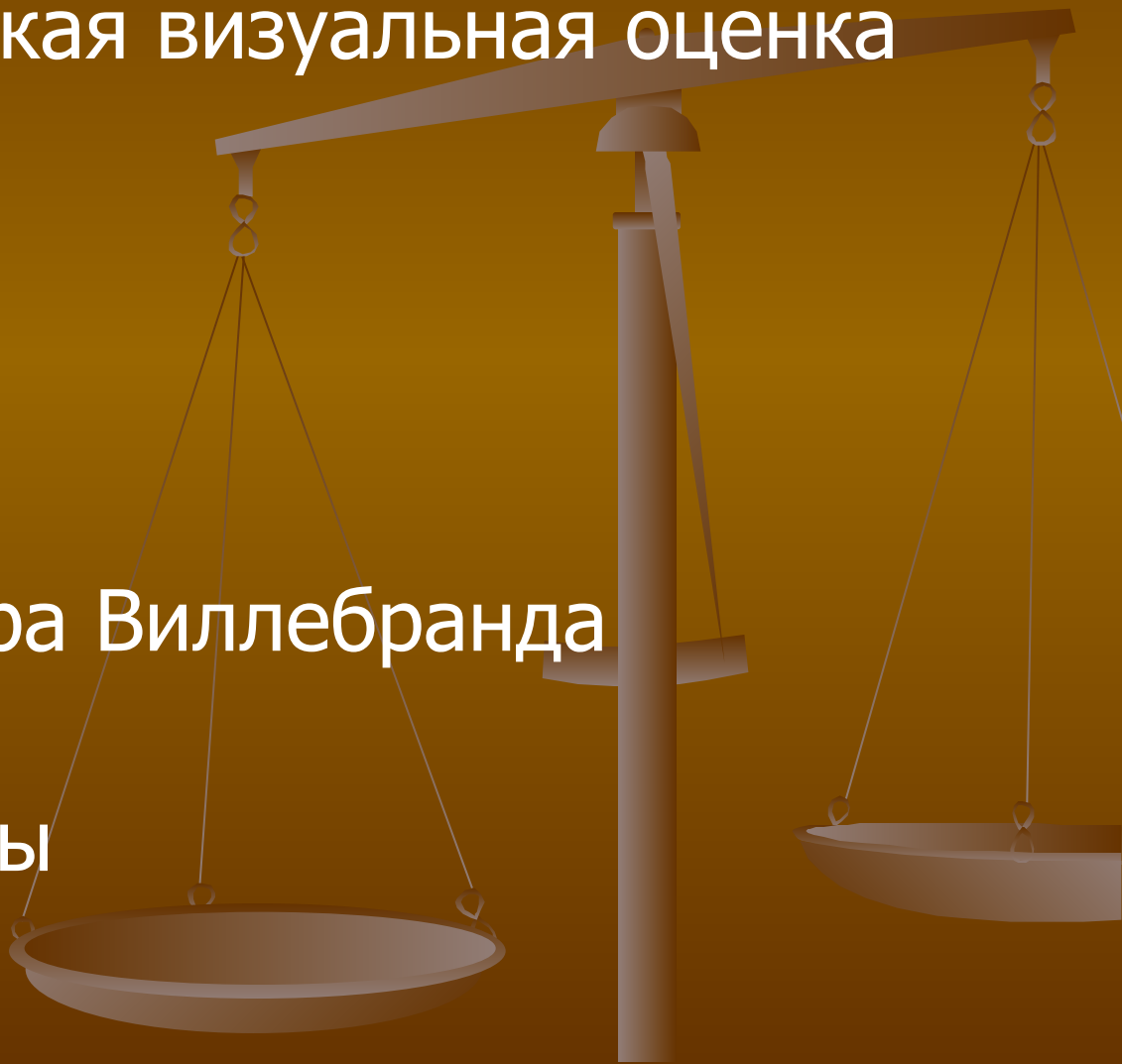
Методы оценки тромбоцитарного звена гемостаза

- Показатели тромбоцитов и тромбоцитарных индексов в клиническом анализе крови: тромбоцитоз лёгкий до $600-700 \times 10^9/\text{л}$, среднетяжёлый 700-1000, тяжёлый 1000-1500. Тактика лечения разная.
- Тест внутрисосудистой активации тромбоцитов (ВАТ)
- Исследование индуцированной активации тромбоцитов: агрегатограмма, использование микрометодик.



Методы оценки сосудов.

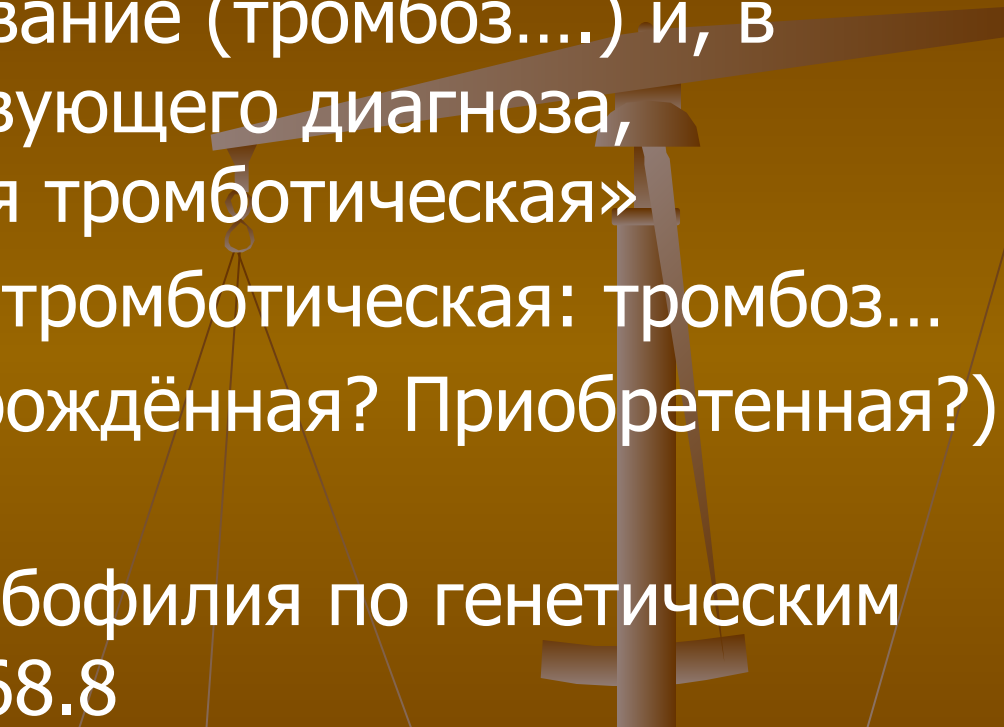
- Макроскопическая визуальная оценка
- УЗДГ
- МРТ
- КТ
- Ангиография
- Антиген фактора Виллебранда (60-150%)
- Прочие маркеры



Методы оценки системы гемостаза и антикоагулянтной активности

- Обязательные тесты (скрининг-коагулограмма): время свёртывания по Ли-Уайту, коагиновое время или время рекальцификации, АПТВ, протромбиновое время (индекс)-МНО, тромбиновое время, фибриноген
- Дополнительные тесты: определение факторов свёртывания крови (VIII, IX, X, V, VII, XIII), **волчаночный антикоагулянт, этаноловый тест, растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКФМ)**
- Определение **первичных антикоагулянтов**: активность антитромбина (при снижении АТ-III ниже 60 следует считать имеющееся гетерозиготное носительство его дефицита), гепарин-Ко-факторная активность, анти-Ха-активность, протеины C и S

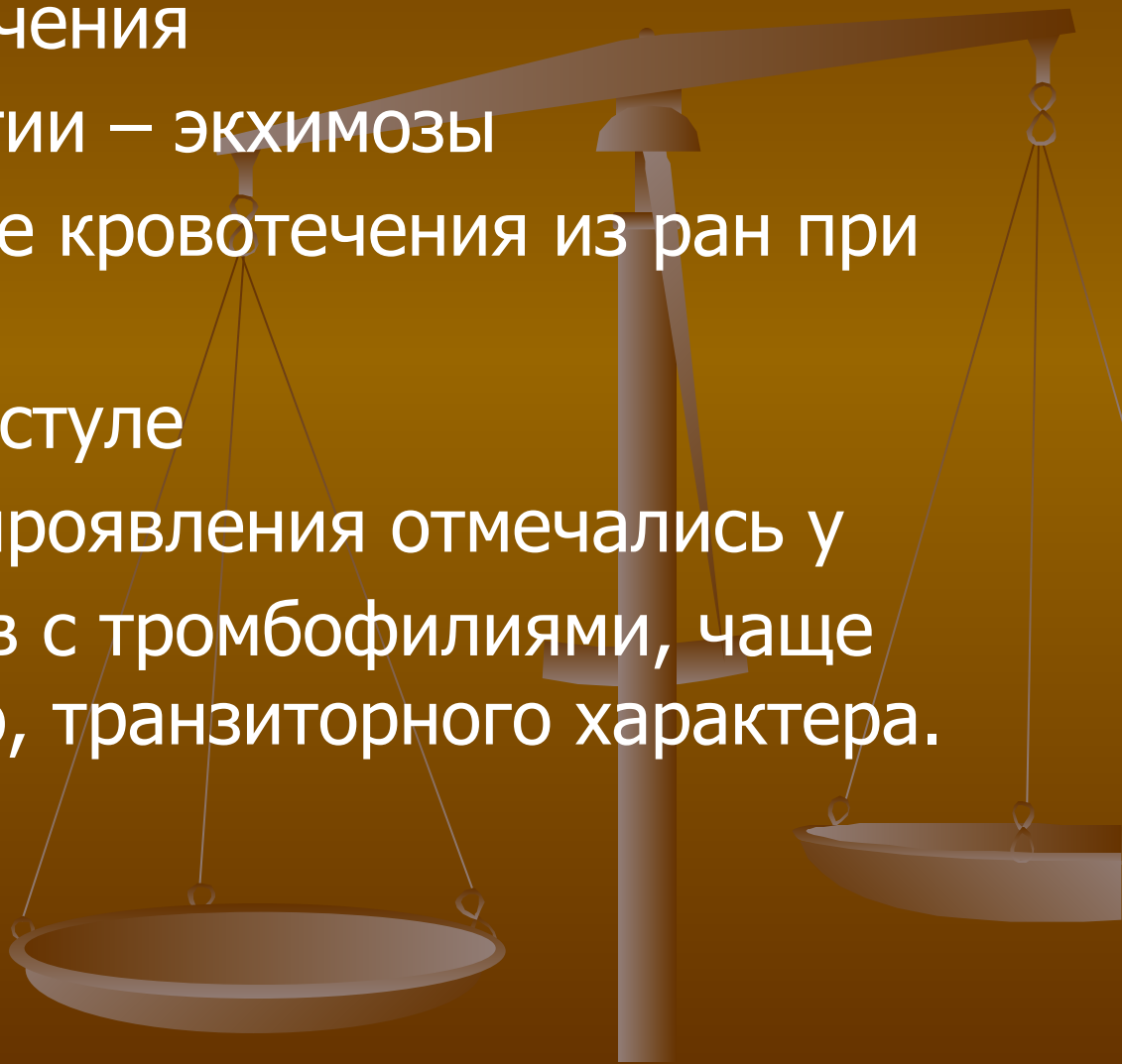
Формулировка диагноза

- Основное заболевание (тромбоз....) и, в качестве сопутствующего диагноза, «Гемостазиопатия тромботическая»
 - Гемостазиопатия тромботическая: тромбоз...
 1. Неуточнённая (Врождённая? Приобретенная?) – D.68.9
 2. Уточнённая (тромбофилия по генетическим маркерам...) – D.68.8
- 

Геморрагические симптомы у детей с тромбофилиями

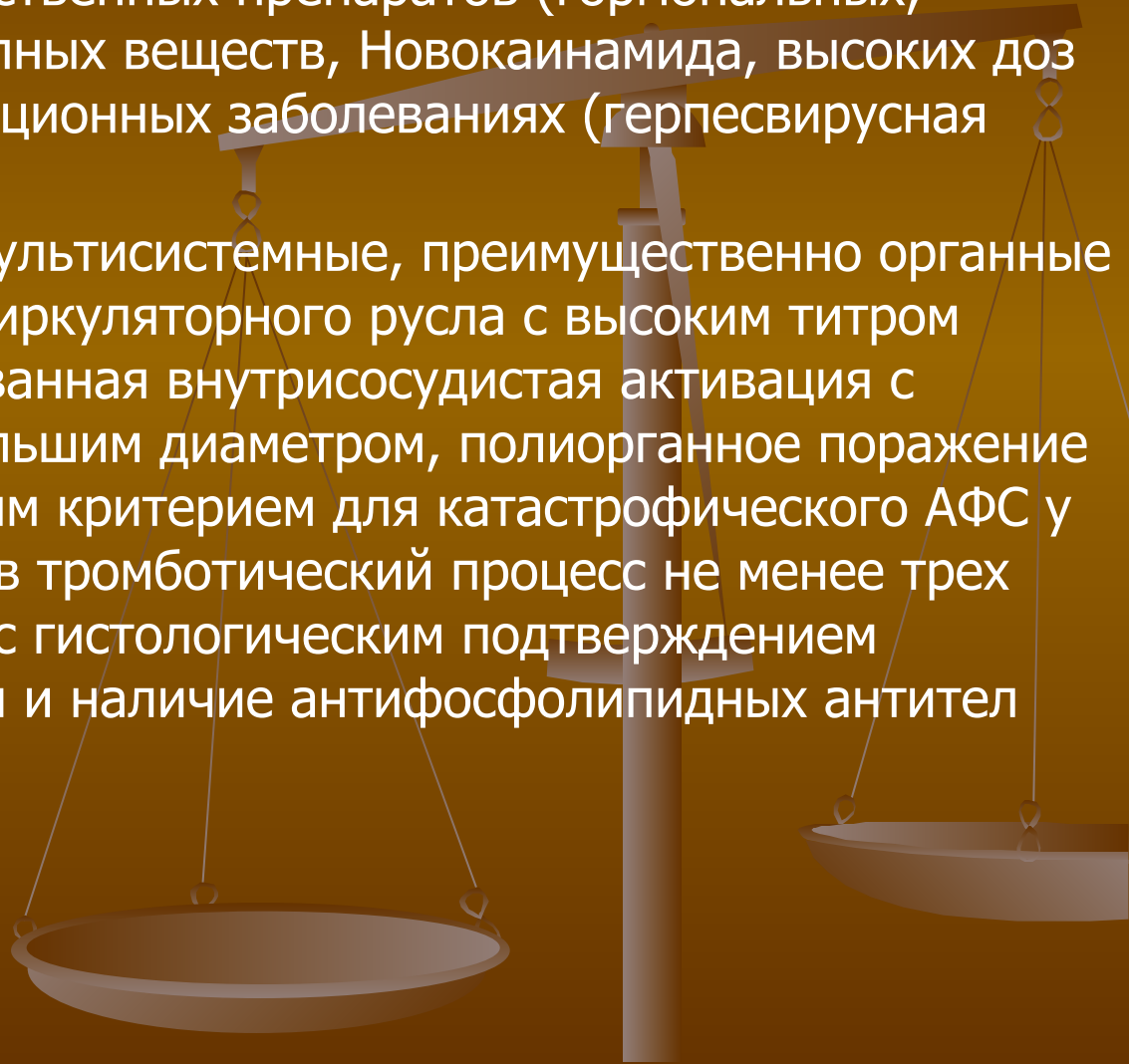
- Носовые кровотечения
- Кожные геморрагии – экхимозы
- Продолжительные кровотечения из ран при повреждениях
- Примесь крови в стуле

Геморрагические проявления отмечались у 12-18% пациентов с тромбофилиями, чаще всего временного, транзиторного характера.



Клинические варианты АФС

- **Первичный АФС (ПАФС)** — без аутоиммунных заболеваний.
- **Вторичный АФС (ВАФС)** развивается у больных с ревматическими и аутоиммунными заболеваниями, со злокачественными новообразованиями, при применении ряда лекарственных препаратов (гормональных, контрацептивных, психотропных веществ, Новокаинамида, высоких доз интерферона альфа), инфекционных заболеваниях (герпесвирусная инфекция, микоплазмоз).
- **Катастрофический АФС** — мультисистемные, преимущественно органные тромбозы на уровне микроциркуляторного русла с высоким титром антител к ФЛ, диссеминированная внутрисосудистая активация с тромбозом в сосудах с небольшим диаметром, полиорганное поражение организма. Диагностическим критерием для катастрофического АФС у детей является вовлечение в тромботический процесс не менее трех систем организма человека с гистологическим подтверждением микроваскулярной окклюзии и наличие антифосфолипидных антител (АФА).



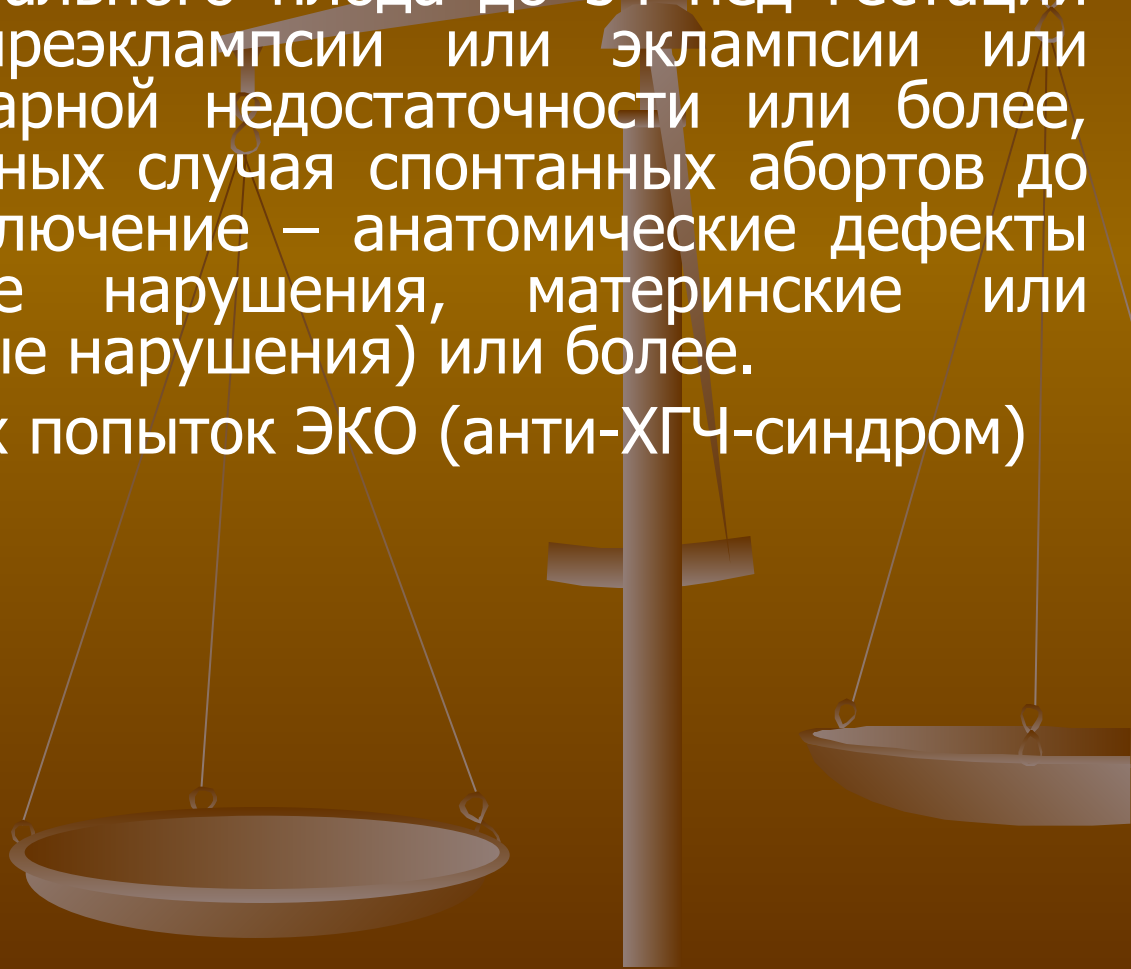
Диагностические критерии АФС (Саппоро, 1999; Сидней, 2004)

□ Клинические критерии:

- **1. Сосудистый тромбоз.**
- *Один клинический эпизод или более артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе.*

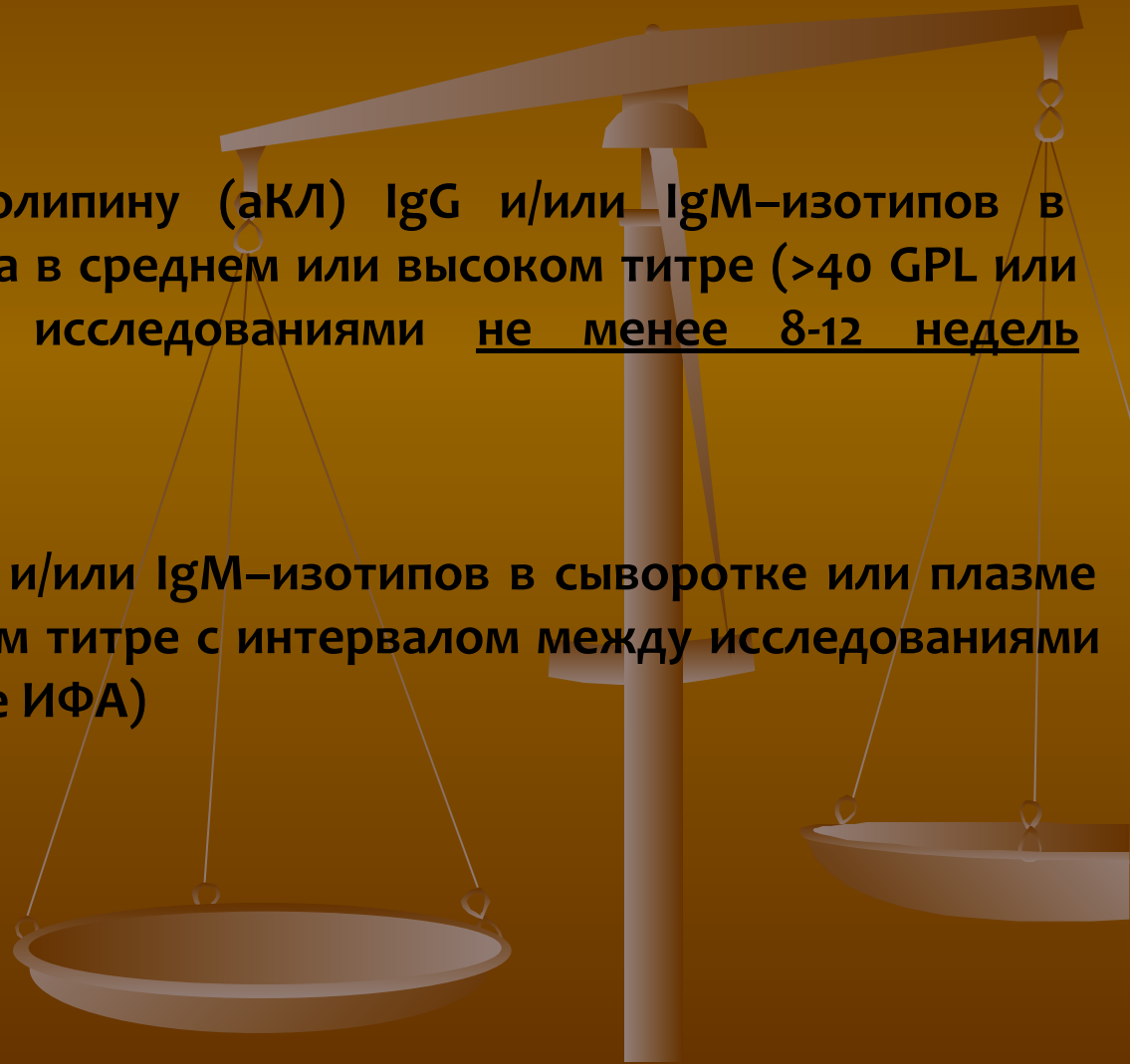
Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения и доплеровским исследованием (возможно и морфологически), за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

- **2. Патология беременности** - а) один случай внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 нед гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы при УЗИ или непосредственным осмотром плода) и более, б) один случай преждевременного рождения морфологически нормального плода до 34 нед гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии или выраженной плацентарной недостаточности и более, в) три последовательных случая спонтанных абортс до 10 нед гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения) и более.
- Г) 3 и более неудачных попыток ЭКО (анти-ХГЧ-синдром)



Лабораторные критерии диагностики АФС

1. Наличие Люпус-антикоагулянта в плазме пациента в 2 или более пробах с интервалом между исследованиями не менее 8-12 недель
2. Наличие антител к кардиолипину (аКЛ) IgG и/или IgM-изотипов в сыворотке или плазме пациента в среднем или высоком титре (>40 GPL или MPL) с интервалом между исследованиями не менее 8-12 недель (определение ИФА)
3. Наличие антител к β 2-GPI IgG и/или IgM-изотипов в сыворотке или плазме пациента в среднем или высоком титре с интервалом между исследованиями не менее 12 недель (определение ИФА)



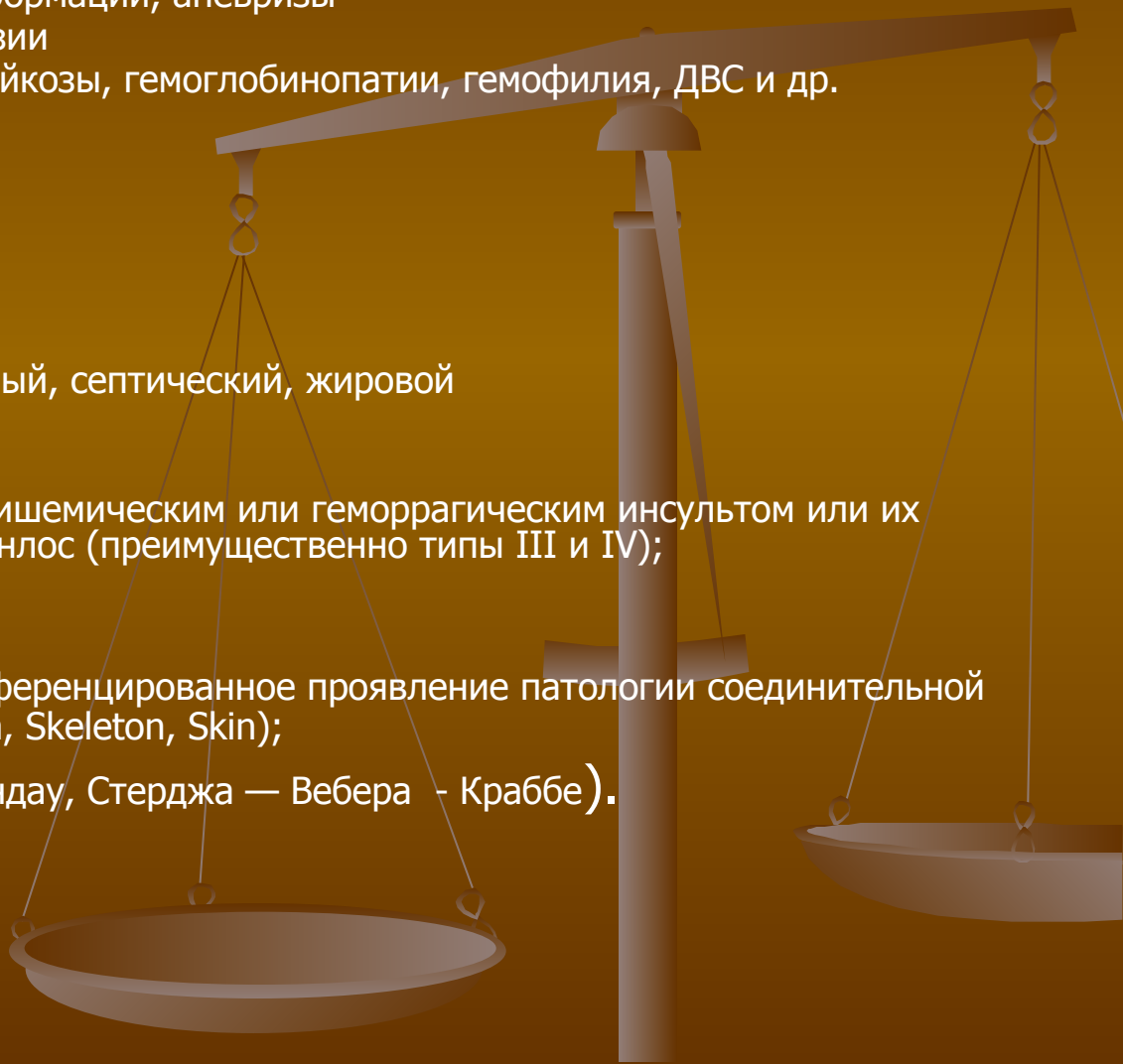
Основные цереброваскулярные и экстрацеребральные состояния, приводящие к инсульту (С.К.Евтушенко с соав. 2003)

I Внутричерепные кровоизлияния

1. Артериовенозные мальформации, аневризмы
2. Артериальные гипертензии
3. Патология крови: АА, лейкозы, гемоглобинопатии, гемофилия, ДВС и др.
4. Тромбофилии
5. Тромбоцитопатии
6. Тромбоцитопении

II Ишемический инсульт:

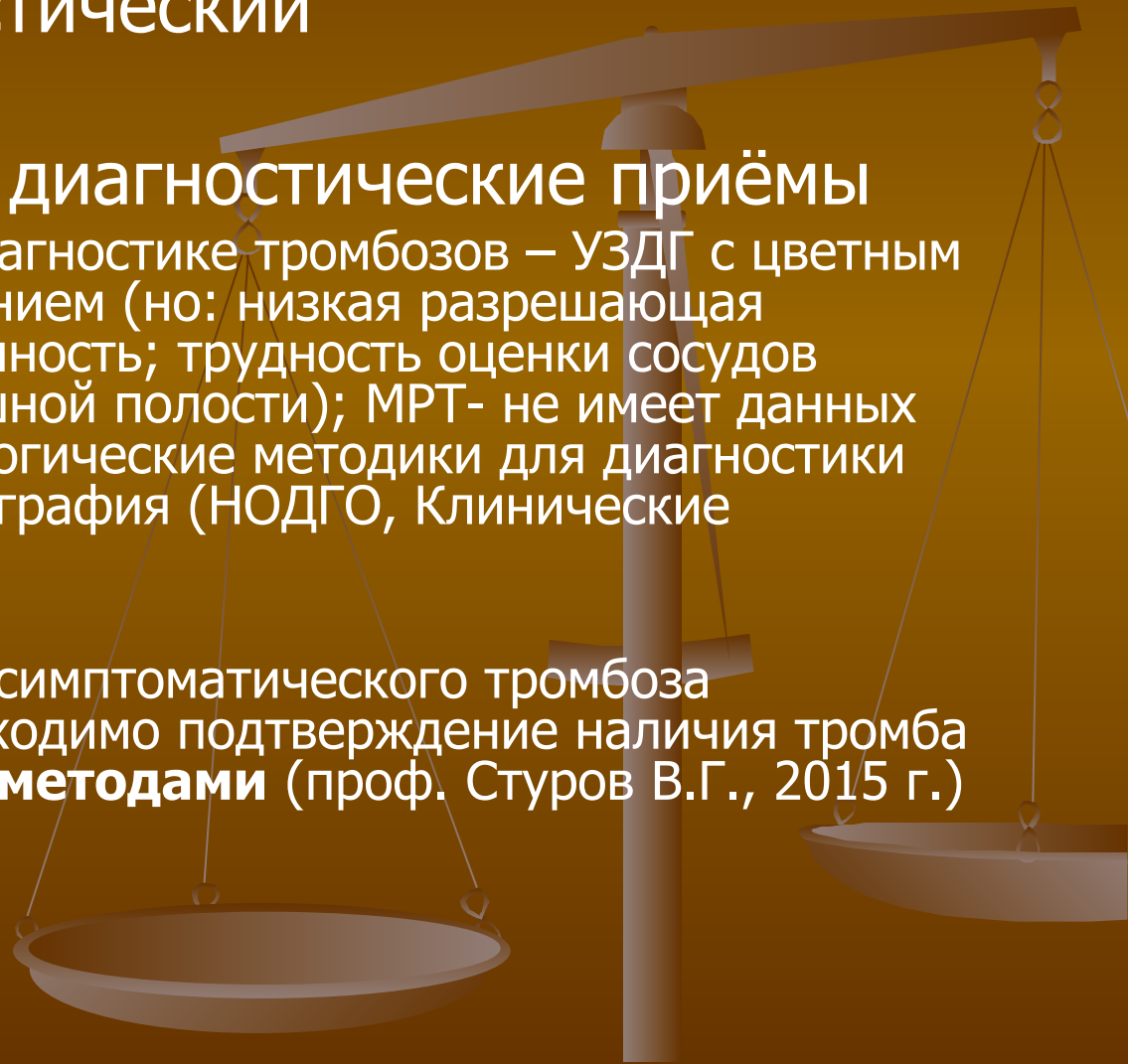
1. Тромботический
2. Эмболический: кардиогенный, плацентарный, септический, жировой
3. Гемодинамический
4. Метаболического генеза
5. Заболевания, которые могут проявляться ишемическим или геморрагическим инсультом или их трансформацией: синдром Элерса — Данлос (преимущественно типы III и IV);
 - синдром Марфана;
 - *Pseudoxantoma elasticum*;
 - гипермобильный синдром как недифференцированное проявление патологии соединительной ткани: MASS-фенотип (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin);
 - факоматоз (синдромы Гиппеля — Линдау, Стерджа — Вебера - Краббе).



Основные диагностические этапы

- Клинико-anamнестический
- Лабораторный
- Дополнительные диагностические приёмы
«Золотой стандарт» в диагностике тромбозов – УЗДГ с цветным доплеровски картированием (но: низкая разрешающая способность и специфичность; трудность оценки сосудов головы, грудной и брюшной полости); МРТ- не имеет данных недостатков; рентгенологические методики для диагностики ТЭЛА, а также КТ-ангиография (НОДГО, Клинические рекомендации, 2016).

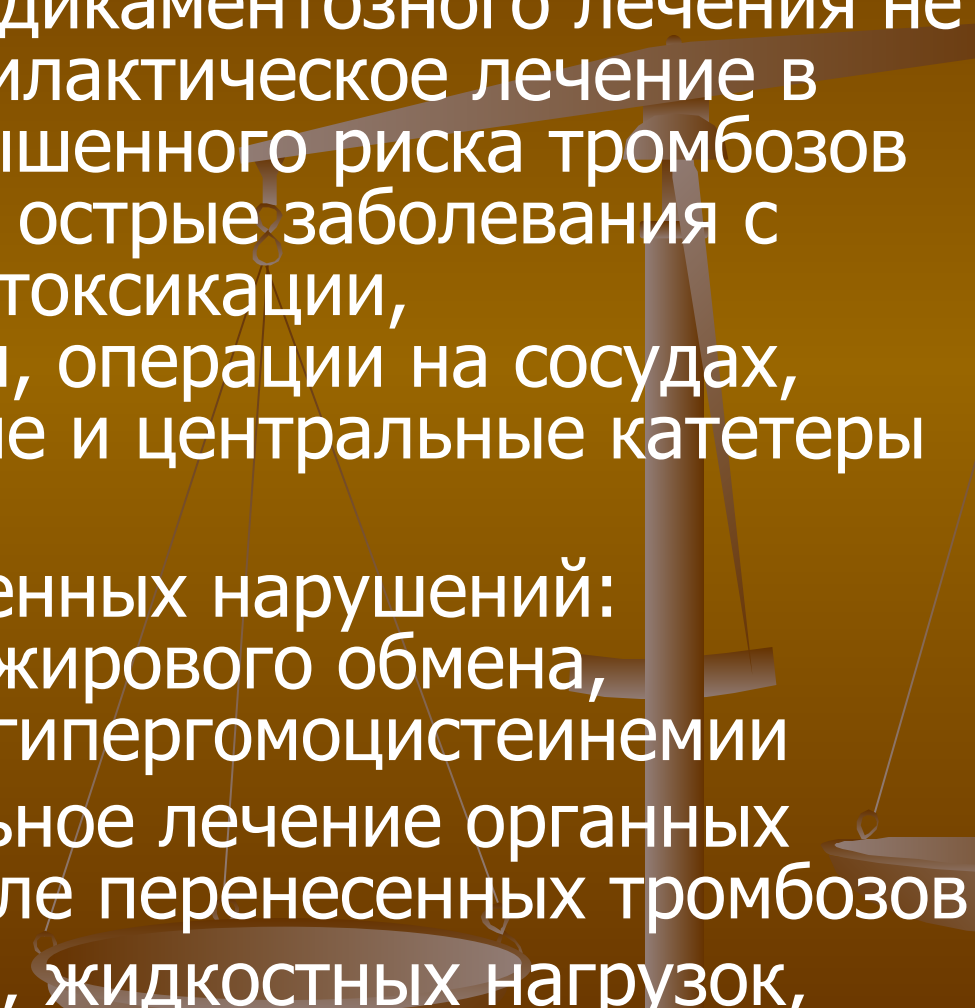
Н.В! Для начала лечения асимптоматического тромбоза антикоагулянтами необходимо подтверждение наличия тромба **визуализационными методами** (проф. Стуров В.Г., 2015 г.)



Показания для генетического обследования

- Перенесенная геморрагическая болезнь новорождённых
 - Наличие у матери в анамнезе: замершей беременности, задержки развития плода, выкидышей, акушерских кровотечений; угрозы прерывания настоящей беременности
 - Наличие у родственников инсультов и инфарктов до 50 лет, ТЭЛА, тромбозов глубоких вен и других тромботических и тромбоэмболических осложнений
- N.B! Мультигенная форма тромбофилии более, чем у 67% лиц с тромбозами, мутации генов ф.V,II менее, чем у 1/4 больных ВТЭ, мутации как таковые, встречаются в популяции в <1%, полиморфизм в >1% (Капустин С.И. с соав., 2016)

Тактика ведения пациентов с врождённой тромбофилией

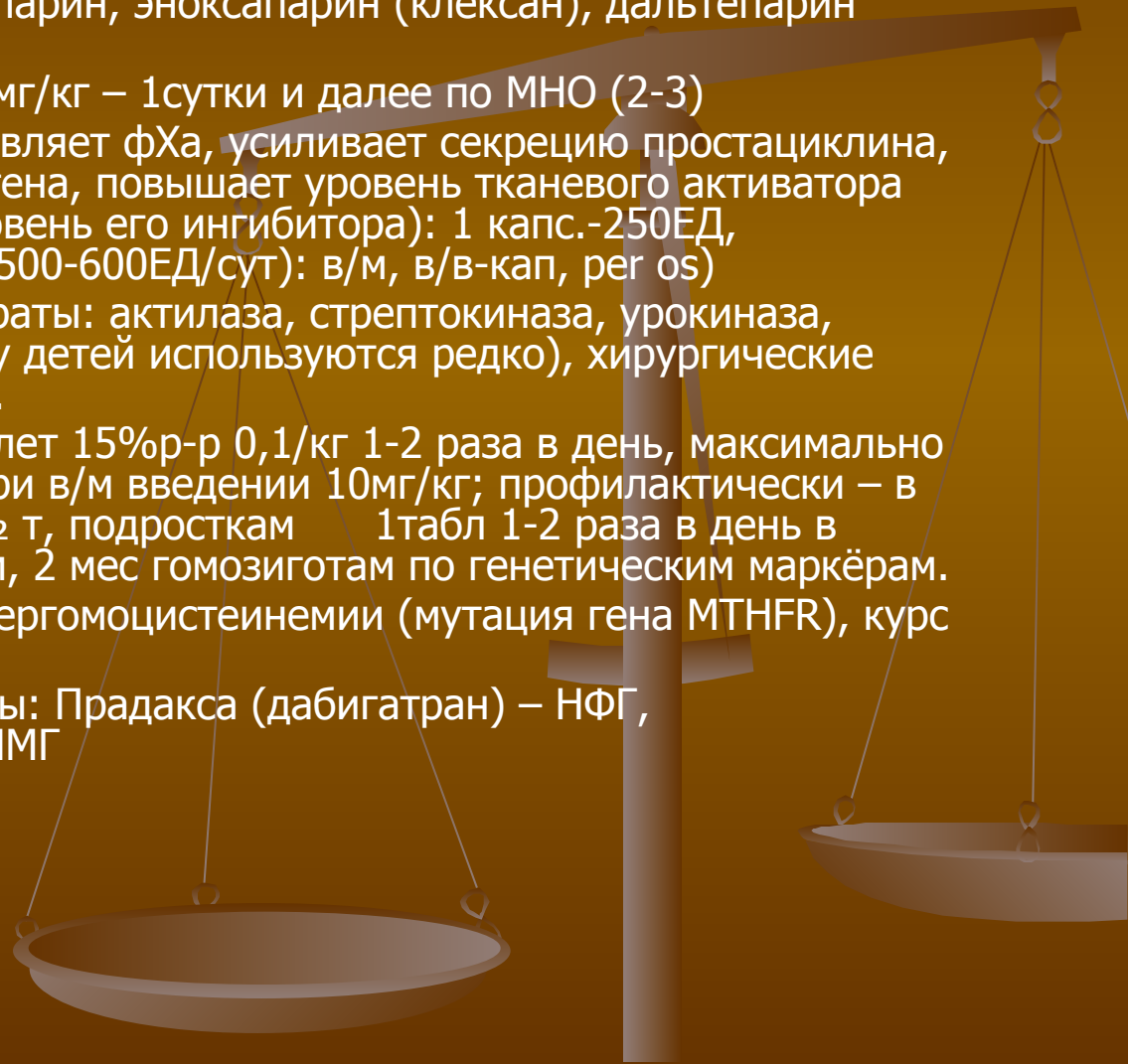
- При отсутствии тромботических осложнений медикаментозного лечения не требуют, профилактическое лечение в ситуациях повышенного риска тромбозов (дегидратация, острые заболевания с симптомами интоксикации, иммобилизация, операции на сосудах, периферические и центральные катетеры сосудов)
 - Регуляция обменных нарушений: нормализация жирового обмена, профилактика гипергомоцистеинемии
 - Восстановительное лечение органических нарушений после перенесенных тромбозов
 - Режим питания, жидкостных нагрузок, физической активности
- 

Принципы лечения.

- Необходимость лечения любого выявленного тромбоза
- Терапевтическое окно для различных форм тромбозов различно: при артериальных тромбозах необходимо устранить окклюзию в течение нескольких часов; при ишемических инсультах этот срок составляет 2 часа (!); при венозных тромбозах этот срок может быть более продолжительным (от нескольких часов до суток)
- Виды терапии: антикоагулянты прямого действия (гепарины) с переходом на непрямые антикоагулянты – в острой стадии тромбозов, местное лечение.
- В периоде реконвалесценции – по показаниям со стороны системы гемостаза присоединение дезагрегантов, ангиопротекторов, препаратов комбинированного действия и завершение

Лечебные средства, используемые в лечении тромбофилии.

- Препараты **антиагрегантного** действия: курантил (с 12 лет), агапурин, трентал, аспирин (с 14 лет), тромбо-АСС, эндотелон, детралекс, **сулодексид**.
- **Антикоагулянты:**
 1. прямые – гепарин, фраксипарин, эноксапарин (клексан), дальтепарин (фрагмин)
 2. непрямые – варфарин 0,2 мг/кг – 1сутки и далее по МНО (2-3)
 3. прочие – сулодексид (подавляет фХа, усиливает секрецию простациклина, понижает уровень фибриногена, повышает уровень тканевого активатора пламиногена и снижает уровень его ингибитора): 1 капс.-250ЕД, амп.2,0-600ЕД (доза взросл.500-600ЕД/сут): в/м, в/в-кап, per os)
- **Тромболитические** препараты: актилаза, стрептокиназа, урокиназа, трассилол, контрикал и др.(у детей используются редко), хирургические методы устранения тромбов.
- Ксантинол-никотинат: с 2-х лет 15%р-р 0,1/кг 1-2 раза в день, максимально разрешенная доза в сутки при в/м введении 10мг/кг; профилактически – в таблетках младшим детям $\frac{1}{2}$ т, подросткам 1табл 1-2 раза в день в течение 1 мес гетерозиготам, 2 мес гомозиготам по генетическим маркёрам.
- Фолиевая кислота – при гипергомоцистеинемии (мутация гена MTHFR), курс 10-12 недель
- Пероральные антикоагулянты: Прадакса (дабигатран) – НФГ, Ксарелто-(ривароксобан) - НМГ



Антиагрегантные препараты: (12 групп средств)

I гр. — блокирующие ФДЭ и повышающие уровень цАМФ – производные дипиридомола — Персантин, Тромбонил, Трифлюзал; Курантил (пр-ка плацентарной нед-ти, артериальных и венозных тромбозов, при нарушениях микроциркуляции)-с 12 лет, натошак

II гр. — ингибиторы ЦОГ-1 и соединения, влияющие на метаболизм арахидоновой кислоты:

а) салицилаты: **Аспирин** (ацетилсалициловая кислота) и так называемые «защищенные аспирины» - Кардиомагнил, Кардио-аспирин, Тромбо-АСС, Колфарит.

б) группа индобуфена – Ибустрин, Ибуклин.

III гр. — антагонисты рецептора АДФ P_2Y_{12} :

а) Тиенопиридины - Тиклопидин (Тиклид, Тагрэн), б) гр. **Клопидогрела**.

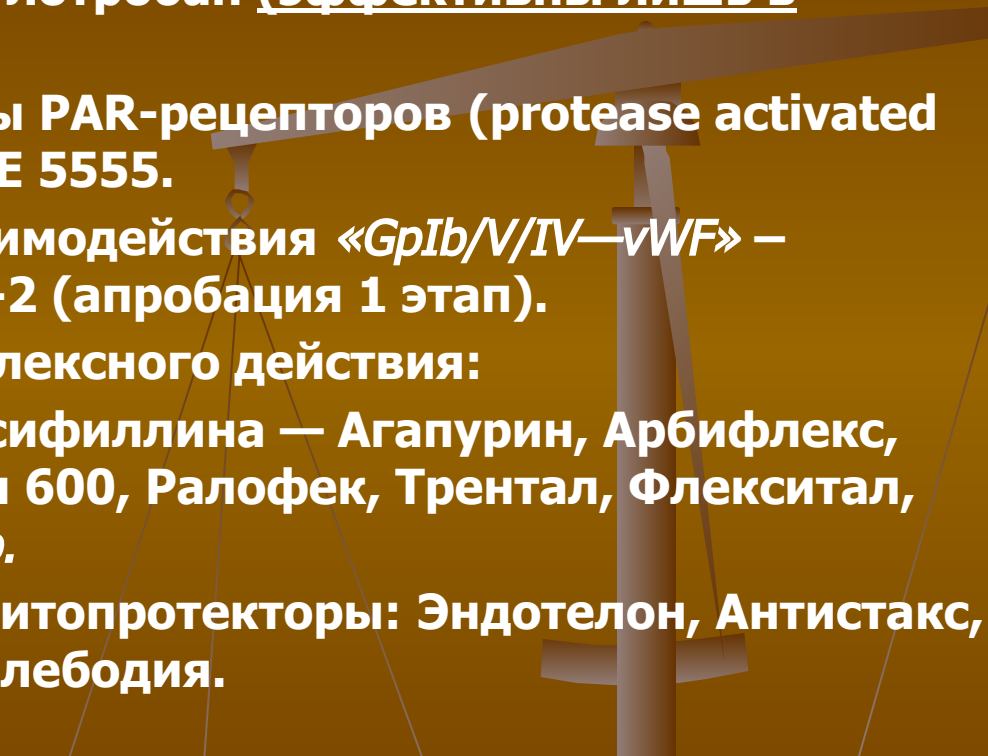
IV гр. — блокаторы мембранных рецепторов GpIIb/IIIa:

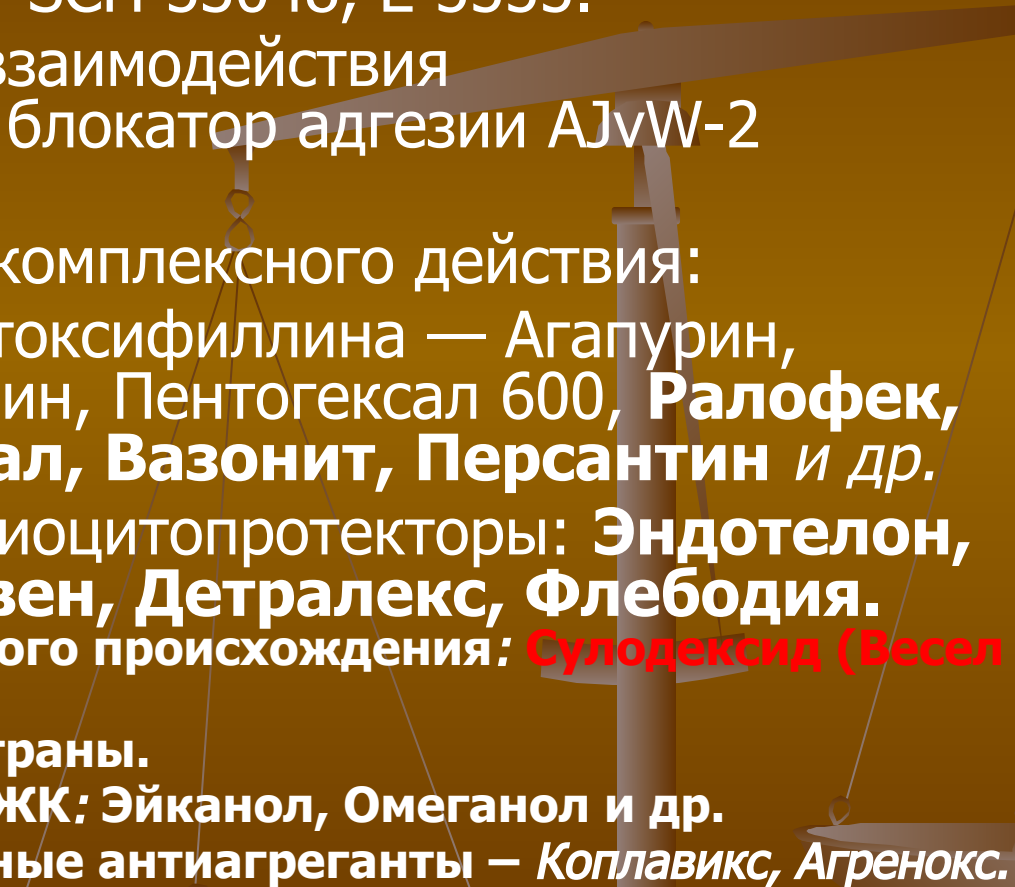
Моноклональные антитела (Fab-фрагменты) к GpIIb/IIIa — Абциксимаб (РеоПро) в\в, **тикагрелор (Брилинта)**.

Синтетические пептидные ингибиторы (Арг-Глу-Асп) — *Эптифибатид (Интегриллин)*.

сibraфибан, роксифибан и др., — Монофрам (RUS).

V гр. — ингибиторы ТхА2-синтетазы, не влияющие на образование P_gI₂ — дазоксiben, пирмагрел, **празугрел (Эффиент)**.

- VI гр. — Стабильные аналоги простаноидов (P_gE₁, P_gE₂), стимуляторы аденилатциклазы: Иллопрост, Вазопростан, Альпростан (альпростадил), берапрост-*Na*, циростен.
 - VII гр. — блокаторы рецепторов ТхА₂/P_gH₂ — пикотамид, *ридегрель*, ифетробан, сулотробан (эффективны лишь в эксперименте).
 - VIII IX гр. — антагонисты PAR-рецепторов (protease activated receptors) — SCH 53048, E 5555.
 - IX гр. — ингибиторы взаимодействия «GpIb/V/IV—vWF» — блокатор адгезии AJvW-2 (апробация 1 этап).
 - X гр. — препараты комплексного действия:
 - а) производные пентоксифиллина — Агапурин, Арбифлекс, Дартрелин, Пентогексал 600, Ралофек, Трентал, Флекситал, Вазонит, Персантин и др.
 - б) растительные ангиоцитопротекторы: Эндотелон, Антистакс, Миртавен, Детралекс, Флебодия.
 - XI
- 

- 
- VIII гр. — блокаторы рецепторов ТхА₂/РgН₂ — пикотамид, *ридегрель*, ифетробан, сулотробан (эффективны лишь в эксперименте).
 - IX гр. — антагонисты PAR-рецепторов (protease activated receptors) — SCH 53048, E 5555.
 - X гр. — ингибиторы взаимодействия «GpIb/V/IV—vWF» — блокатор адгезии AJvW-2 (апробация 1 этап).
 - XI гр. — препараты комплексного действия:
 - а) производные пентоксифиллина — Агапурин, Арбифлекс, Дартрелин, Пентогексал 600, **Ралофек, Трентал, Флекситал, Вазонит, Персантин и др.**
 - б) растительные ангиоцитопротекторы: **Эндотелон, Антистакс, Миртавен, Детралекс, Флебодия.**
 - в) гепариноиды животного происхождения: **Сулодексид (Весел Дуэ Ф).**
 - г) кристаллоиды: Декстраны.
 - д) производные ω-3 ПНЖК: Эйканол, Омеганол и др.
 - XII гр. — Комбинированные антиагреганты — *Коплавикс, Агренокс.*

АНТИКОАГУЛЯНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1 группа – Прямые антикоагулянты:

а) Высокомолекулярные, нефракционированные гепарины (ВМГ) – **ГЕПАРИН_натриево-кальциевые соли.**

б) Низкомолекулярные фракционированные гепарины (НМГ) – **Надропарин (Фраксипарин), Эноксапарин (Клексан, Гемапаксан), Дальтепарин (Фрагмин), Бемипарин (Цибор)**

2 группа – Непрямые антикоагулянты:

а) кумарины - **Фенилин (фениндион), Синкумар, Пелентан;**

б) интандионы – **Варфарин_(кумадин), Аценокумарол.**

3 группа – Гепариноиды: **Вессел Дуэ Ф (Сулодексид)-
натуральный ГАГ с высокой тропностью к эндотелию
вен, контроль: АПТВ (в 1,5 раза), АТ-III, ДК и вр.свёртыв.**

4 группа – Синтетические антитромбины:

– **Фондапаринукс (Арикстра),**

– **Ксимелагатран (Экзанта),**

– **концентрат АТ-III (Кубернин, Анти тромбин 3),**

- **протеина С (Сепротин).**

5 группа - Рекомбинантный концентрат активированного РС - Зигрис (дротегонин- α рекомбинантный);

6 группа – Прямые (оральные) НОАК- ингибиторы тромбина; Пероральные ингибиторы тромбина:

Группа «гатранов», ингибиторы FIIa – ксимелагатран (Экзанта), мелагатран, **дабигатрана этексилат (Прадакса),**

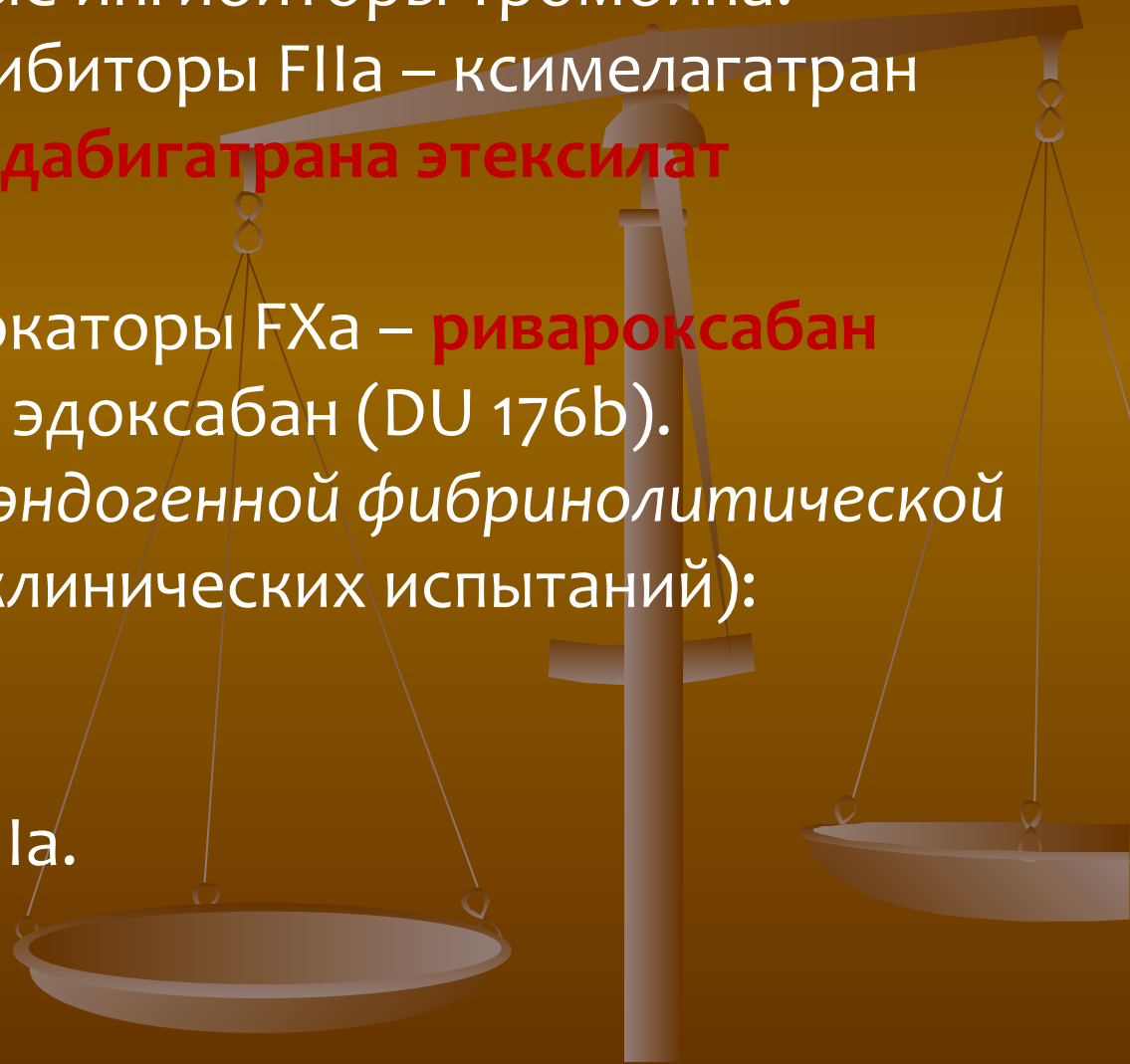
Группа «ксабанов», блокаторы FXa – **ривароксабан (Ксарелто),** апиксабан, эдоксабан (DU 176b).

7 группа. Модуляторы эндогенной фибринолитической активности (I стадия клинических испытаний):

Антагонисты PAI-I;

Ингибиторы TAFI;

Блокаторы синтеза FXIIIa.



Отличия механизма действия НМГ от НФГ (П.А.Жарков, П.В.Свирин, 2015)

Отличия	Результат
Более выраженное влияние на фактор Ха чем на фактор IIa (тромбин)	Более выраженное подавление образования тромбина: инаktivация 1 молек. фХа может предотвратить образование 50 мол. тромбина
Угнетение высвобождения фактора фон Виллебранда	Способность предупредить острофазовое увеличение фактора фон Виллебранда
Меньшее связывание с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором 4	Меньшая вероятность развития тромбоцитопении
Меньшее связывание с остеобластами	Меньшая инаktivация остеокластов, более редкое возникновение остеопороза на фоне лечения.

Таблица 13.6. Свойства НГ, НМГ и пентасахарида (фондапаринукс)

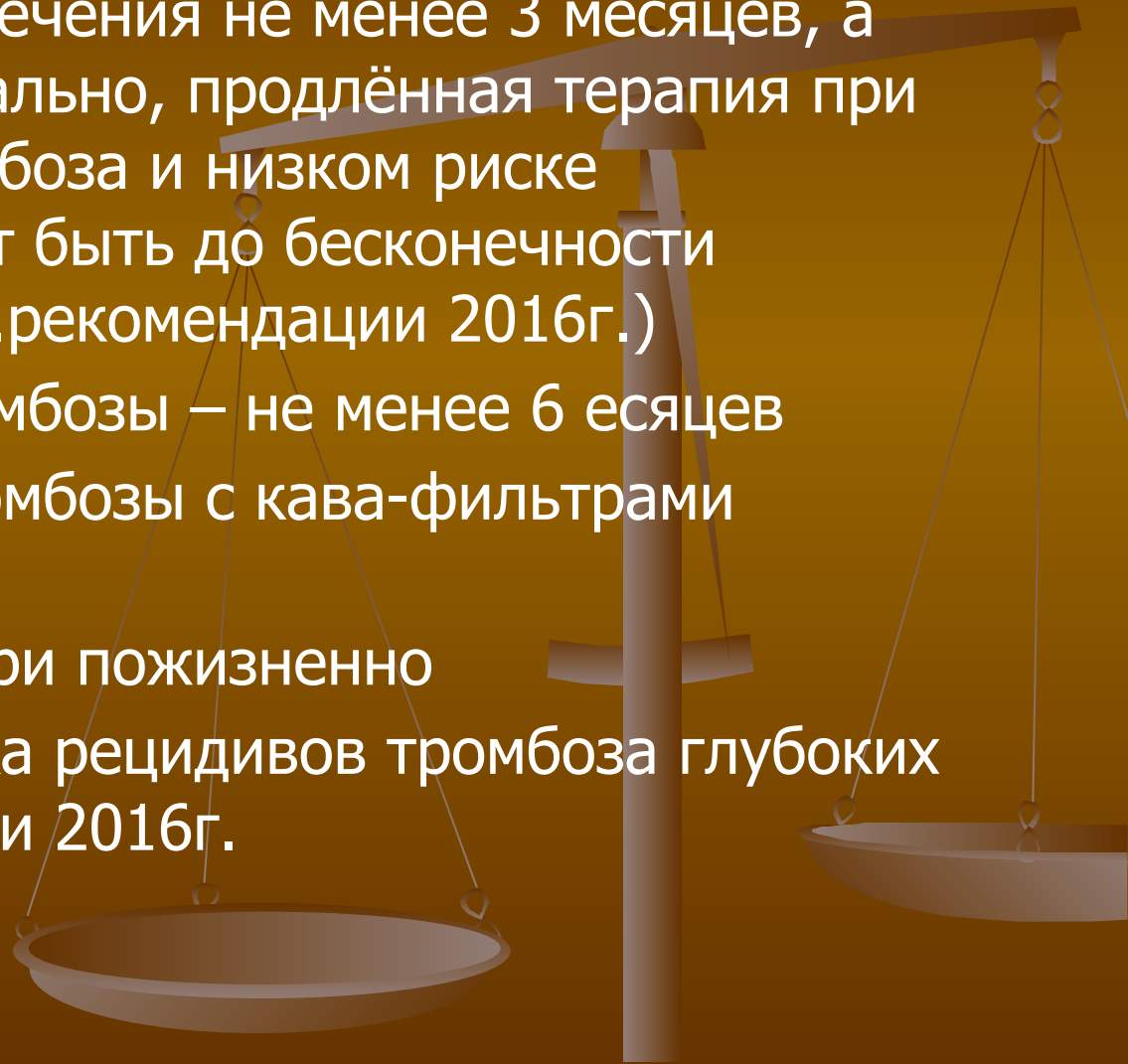
Свойства	НГ	НМГ	Фондапаринукс
Связывает антитромбин	Да	Да	Да
Ингибирует тромбин	Да	Слабо	Нет
Ингибирует фактор Ха	Да	Да	Да
Инактивирует связанный с тромбоцитами фактор Ха	Нет	Да	Да
Высвобождает ингибитор ТФ	Да	Да	Нет
Период полувыведения	90 минут	3–4 часа	13–21 час

Протокол применения АВК у детей для поддержания МНО равного 2,0-3,0
(Клинические рекомендации НОДГО, 2015, по Michelson et.al, 1995, с изм.)

Протокол	Действия
1 день: если начальное МНО – 1,0-1,3	0,2 мг/кг подкожно
Дни 2-4 – нагрузочная доза	
МНО 1,0-1,3	Повторить нагрузочную дозу
МНО 1,4-1,9	50% от начальной нагрузочной дозы
МНО 2,0-3,0	50% от начальной нагрузочной дозы
МНО 3,1-3,5	25% от нагрузочной дозы
МНО более 3,5	Воздержаться от лечения, пока МНО не станет ниже 3,5, затем начать терапию с 50% от последней дозы
Поддержание дозы	
МНО 1,0-1,3	Увеличение дозы на 20%
МНО 1,4-1,9	Увеличение дозы на 10%
МНО 2,0-3,0	Дозу не менять
МНО 3,1-3,5	Уменьшение дозы на 10%
МНО более 3,5	Отмена лечения до МНО менее 3,5, далее на 20% меньше последней дозы

Продолжительность антикоагулянтной терапии

- Стандартный срок лечения не менее 3 месяцев, а дальше – индивидуально, продлённая терапия при высоком риске тромбоза и низком риске кровотечения может быть до бесконечности (Российские клинич.рекомендации 2016г.)
 - Проксимальные тромбозы – не менее 6 месяцев
 - Идеопатические тромбозы с кава-фильтрами пожизненно
 - Синдром Бадда-Киари пожизненно
- Оценка факторов риска рецидивов тромбоза глубоких вен – шкала Каприни 2016г.



Стратегия реокорректирующей терапии при ОИИ

- **1. Низкомолекулярные гепарины** коротким курсом до нормализации Д-димеров (менее 500нг/мл)
 - **2. Клопидогрел:** стартовая доза 300мг/сутки однократно, далее 75 мг/сутки в непрерывном режиме до 1 года и более + Аспирин 75-81 мг/сутки (при высоком тромб.риске)
 - **3. Ревироксабан (Ксарелто)** 20 мг/сутки непрерывно минимум 1 год или пожизненно при ФП , при снижении СКк-доза 10 мг/сутки
 - **4. Дабигатран (Прадакса)** старт. Доза 150 мг/2 раза в сутки при риске по CHADS₂ более 3-6, 110 мг/2 раза в сутки – при низком и среднем рисках.
 - **5. Патогенетическая нейротропная терапия**
 - **6. Вессел-дуэ-ф** 500-650 LSU /сутки - между курсами НМГ при синдроме гипофибринолиза (↑РАІ-1, t-РА, u-РА, плазминогена)
- N.B!** По данным многоцентрового исследования в Европе Сулодексид при вторичной профилактике ТЭЛА при приёме 2 раза в день в течение 2 лет снизил риск рецидивов тромбоза в 2 раза.

Таблица 11.1. Лекарственные препараты, используемые в периоперационном периоде

	Когда прекратить прием до операции	Когда возобновить прием после операции*
Ингибиторы тромбоцитов		
АСК (аспирин)	5 дней**	На следующий день после операции
Большинство НПВС	24 часа	На следующий день после операции
Тиенопиридины	7 дней	На следующий день после операции
Антикоагулянты		
Варфарин	3–5 дней (МНО $\leq 1,5$)**	В ночь после операции
НГ	2 часа (АЧТВ ≤ 40 сек)	После восстановления гемостаза
НМГ***	24 часа	На следующий день после операции
Фондапаринукс***	24 часа	На следующий день после операции
Дабигатран***	24 часа	На следующий день после операции
Ривароксабан, апиксабан***	24 часа	На следующий день после операции
Лекарственные травы		
Чеснок, гингко, женьшень	7 дней	После выписки из хирургического стационара

* При условии остановки кровотечения во время операции.

** Нет необходимости прекращать прием при операциях на сердце (АСК [аспирин]) и экстракции зубов (АСК [аспирин] или варфарин).

*** При условии нормального клиренса креатинина; плюс 2–4 дня, если клиренс составляет 30–60 мл/мин.

Таблица 13.7. Лекарственные препараты, влияющие на эффективность производных кумарина

Антибиотики

- Азолы (ко-тримоксазол, флюконазол, метронидазол, миконазол)
- Цефалоспорины
- Макролиды (эритромицин, азитромицин)
- Хинолоны (ципрофлоксацин)
- Изониазид

Сердечные препараты

- Амiodарон
- Клофибрат
- Пропафенон
- Пропранолол
- Сульфипиразон

Антипиретики и противовоспалительные препараты

- Ацетаминофен (парацетамол)
- НПВС (диклофенак натрия, пироксикам)

H₂-блокаторы

- Циметидин
- Омепразол

Лекарственные травы

- Чеснок
- Гинкго
- Женьшень
- Дягиль
- Папайя

Другие препараты

- Статины (напр., симвастатин)
- Сертралин
- Тамоксифен
- Тиреоидные гормоны
- Тиклопидин
- Витамин E

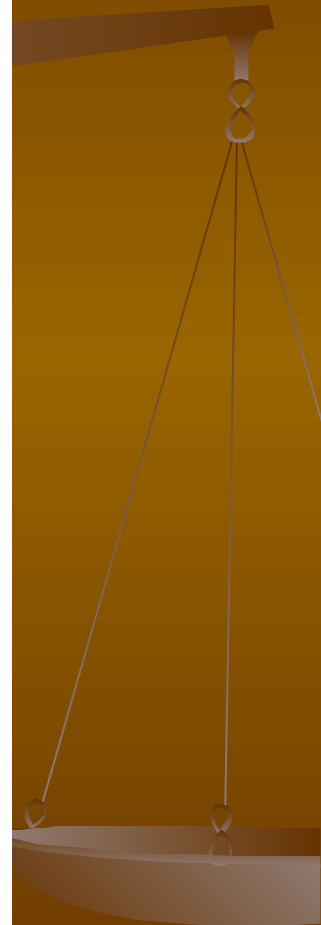
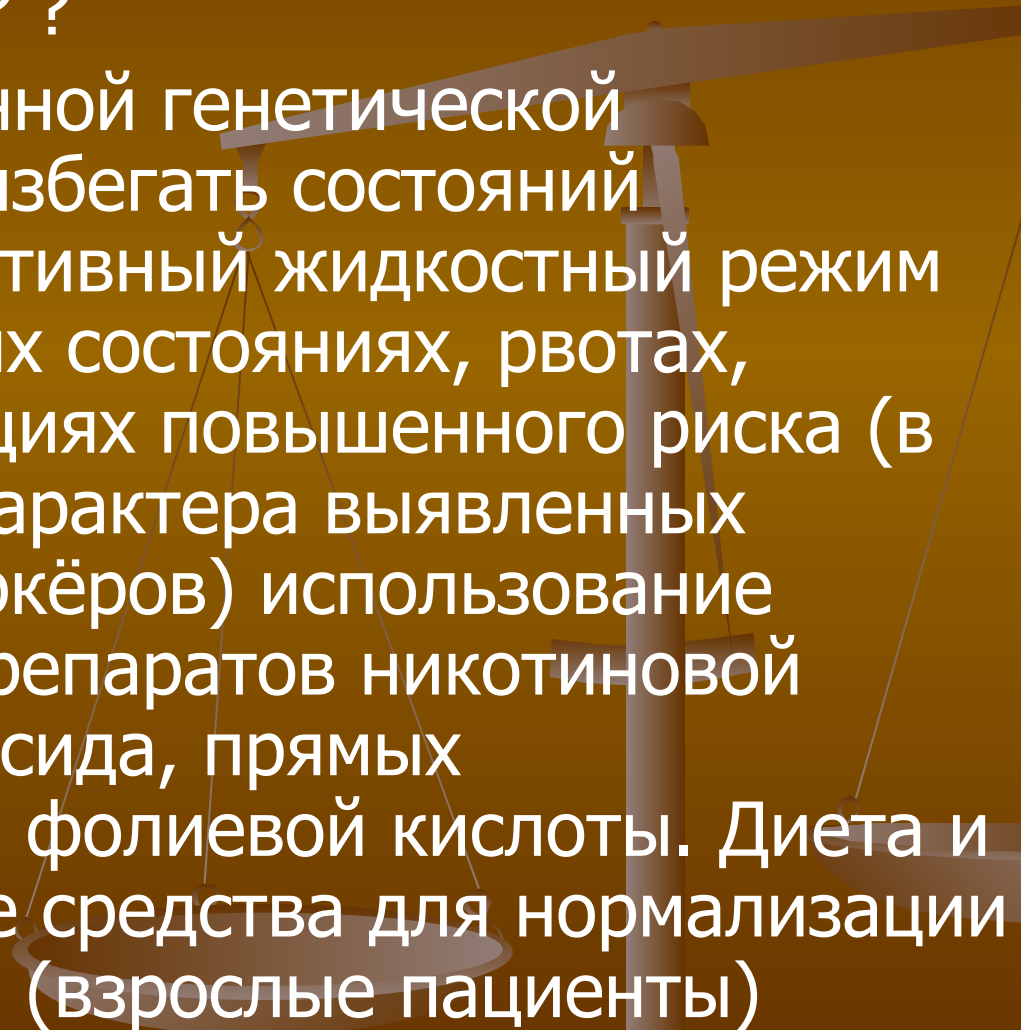


Таблица 13.8. Рекомендации по лечению кровотечения и избыточной антикоагуляции, вызванной приемом варфарина

МНО и тяжесть кровотечения	Лечебные мероприятия
$3,0 < \text{МНО} < 6,0$ (целевое значение МНО 2,5) Кровотечение отсутствует или слабое	<ol style="list-style-type: none">1. Снизить дозу варфарина или прекратить прием2. Возобновить прием варфарина, когда МНО достигнет значения $< 5,0$
$6,0 < \text{МНО} < 8,0$ Кровотечение отсутствует или слабое	<ol style="list-style-type: none">1. Прекратить прием варфарина2. Возобновить, когда МНО достигнет значения $< 5,0$
$\text{МНО} > 8,0$ Кровотечение отсутствует или слабое	<ol style="list-style-type: none">1. Прекратить прием варфарина2. Возобновить прием варфарина, когда МНО достигнет значения $< 5,0$3. Если имеются другие факторы риска кровотечения, назначить витамин К в дозе 0,5–2,5 мг внутрь
Массивное кровотечение	<ol style="list-style-type: none">1. Прекратить прием варфарина2. Назначить КПК в дозе 25–50 МЕ/кг; рекомбинантный фактор VIIa 20–40 мкг/кг либо свежезамороженную плазму 15–30 мл/кг3. Назначить витамин К, 5 мг внутрь или в/в

Рекомендации по диспансерному наблюдению детей с тромбофилиями.

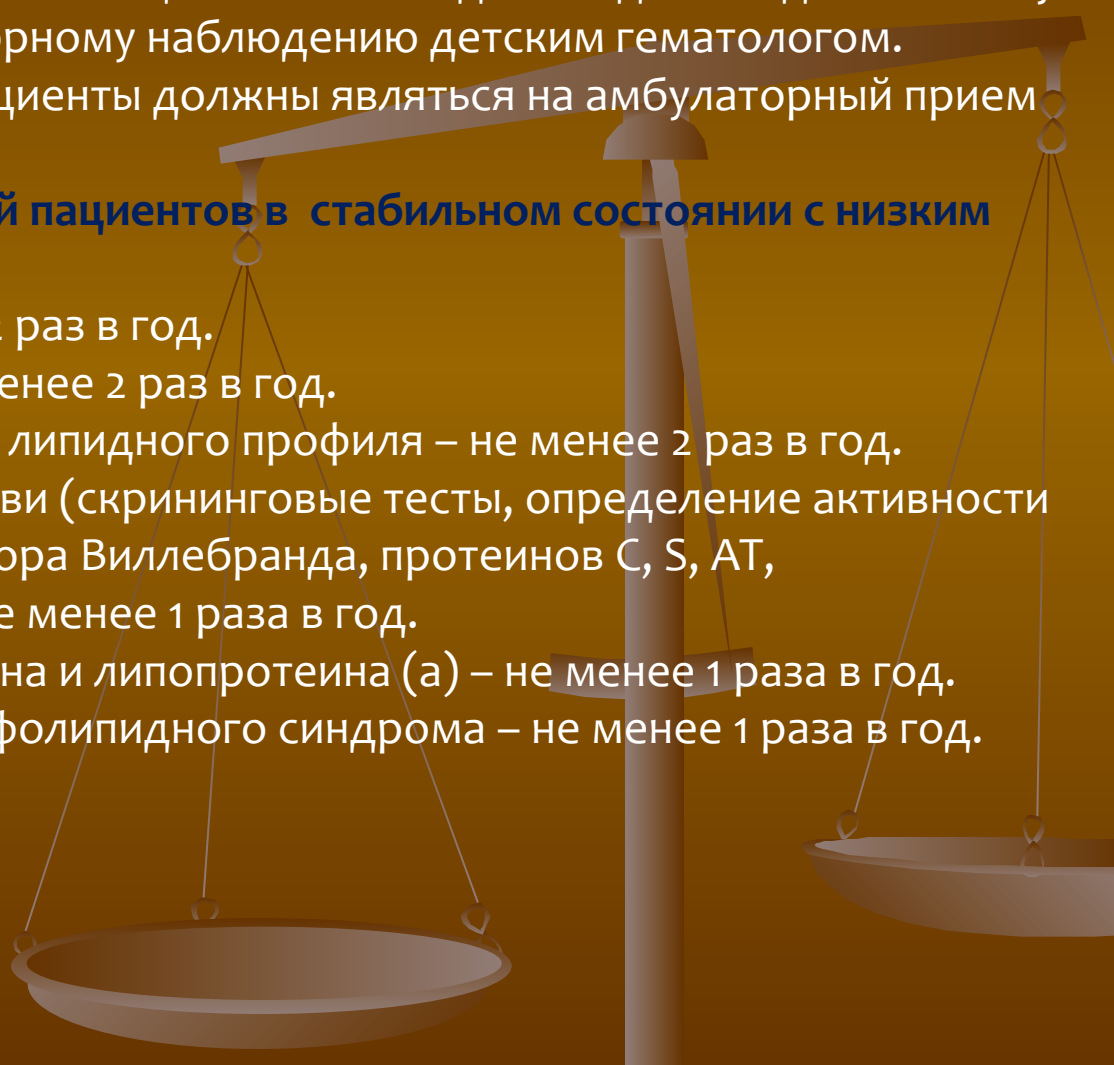
- Кто наблюдает? ? ?
 - При подтверждённой генетической отягощённости: избегать состояний дегидратации, активный жидкостный режим при лихорадочных состояниях, рвотах, поносах; в ситуациях повышенного риска (в зависимости от характера выявленных генетических маркёров) использование дезагрегантов, препаратов никотиновой кислоты, сулодексида, прямых антикоагулянтов, фолиевой кислоты. Диета и медикаментозные средства для нормализации жирового обмена (взрослые пациенты)
- 

Наблюдение пациентов , перенесших венозный тромбоз (Уровень 3). «Посттромботическая диспансеризация» - проф. Стуров В.Г. 2014г.

После разрешения тромбоза и стабилизации состояния дети подлежат длительному (до 18-летнего возраста) амбулаторному наблюдению детским гематологом. В стабильном состоянии, такие пациенты должны являться на амбулаторный прием не реже 2 раз в год.

Спектр клинических обследований пациентов в стабильном состоянии с низким риском повторных эпизодов:

- Клинический осмотр – не менее 2 раз в год.
- Клинический анализ крови – не менее 2 раз в год.
- Биохимия крови с определением липидного профиля – не менее 2 раз в год.
- Расширенная коагулограмма крови (скрининговые тесты, определение активности факторов 8 и 9 свертывания, фактора Виллебранда, протеинов С, S, АТ, волчаночного антикоагулянта) – не менее 1 раза в год.
- Определение уровня гомоцистеина и липопротеина (а) – не менее 1 раза в год.
- Определение маркеров антифосфолипидного синдрома – не менее 1 раза в год.



Наблюдение пациентов , перенесших венозный тромбоз (Уровень 3). «Посттромботическая диспансеризация» - продолжение

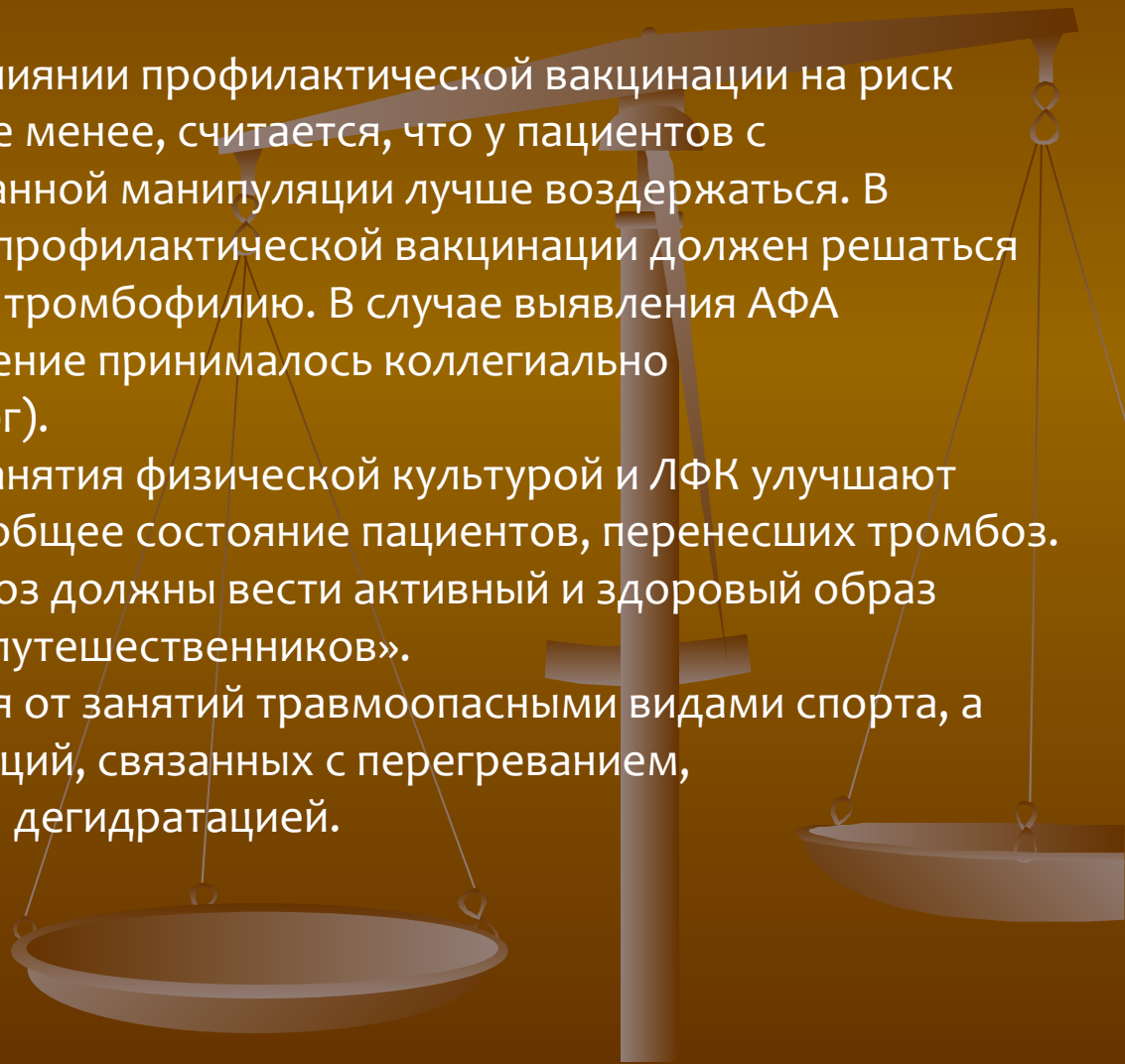
- Определение концентрации D-димеров и фибриногена крови – не менее 2 раз в год.
- Повторение генетического обследования в большинстве случаев не показано.

Вакцинация.

В настоящее время нет данных о влиянии профилактической вакцинации на риск развития тромбозов у детей, тем не менее, считается, что у пациентов с персистирующим тромбозом, от данной манипуляции лучше воздержаться. В дальнейшем вопрос о проведении профилактической вакцинации должен решаться исходя из данных обследования на тромбофилию. В случае выявления АФА рекомендуется, чтобы данное решение принималось коллегиально (ревматолог/иммунолог/вакцинолог).

Занятия спортом и образ жизни. Занятия физической культурой и ЛФК улучшают трофику тканей, венозный отток и общее состояние пациентов, перенесших тромбоз. Дети, перенесшие венозный тромбоз должны вести активный и здоровый образ жизни. Профилактика «тромбозов путешественников».

Однако предлагается воздержаться от занятий травмоопасными видами спорта, а также рекомендуем избегать ситуаций, связанных с перегреванием, переохлаждением, гипертермией и дегидратацией.



Заключение

- Проблема детской тромбофилии является мультидисциплинарной и требует адекватной оценки и совместных согласованных действий педиатров различных специальностей.
 - Ранним доступным приёмом диагностики является целенаправленный гемостазиологический анамнез ребёнка и его родных. Эпизоды повышенной кровоточивости у ребёнка не исключают наличие тромбофилии
 - Диагностика тромбофилии должна опираться на современные методики, включая молекулярно-генетические исследования.
 - Лечение детей с тромбозами должно быть адекватным и быстрым, в периоде
- 