

# 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



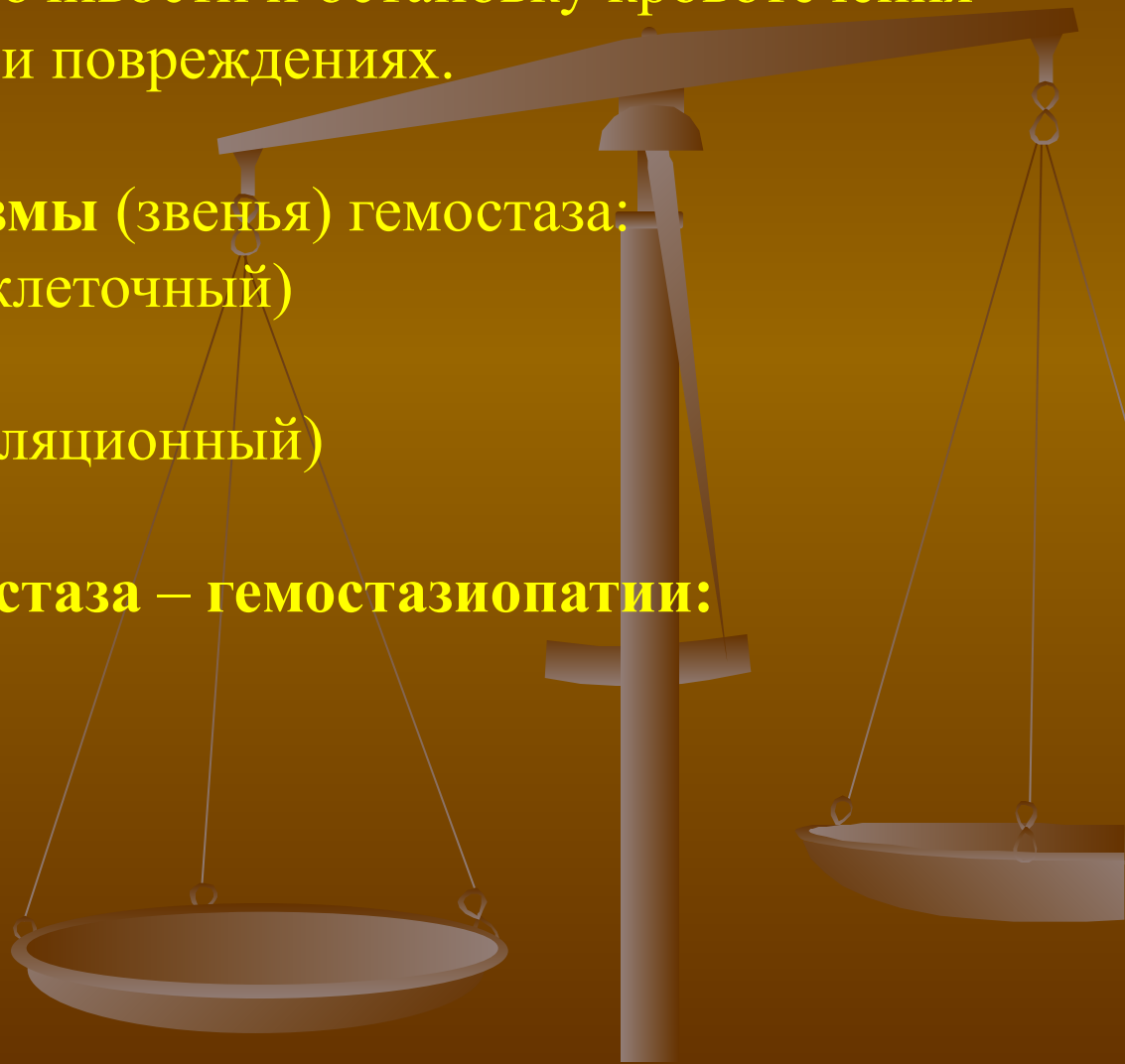
**Система гемостаза – совокупность механизмов, обеспечивающих в физиологических условиях циркуляцию крови в замкнутом сосудистом русле, профилактику кровоточивости и остановку кровотечения при повреждениях.**

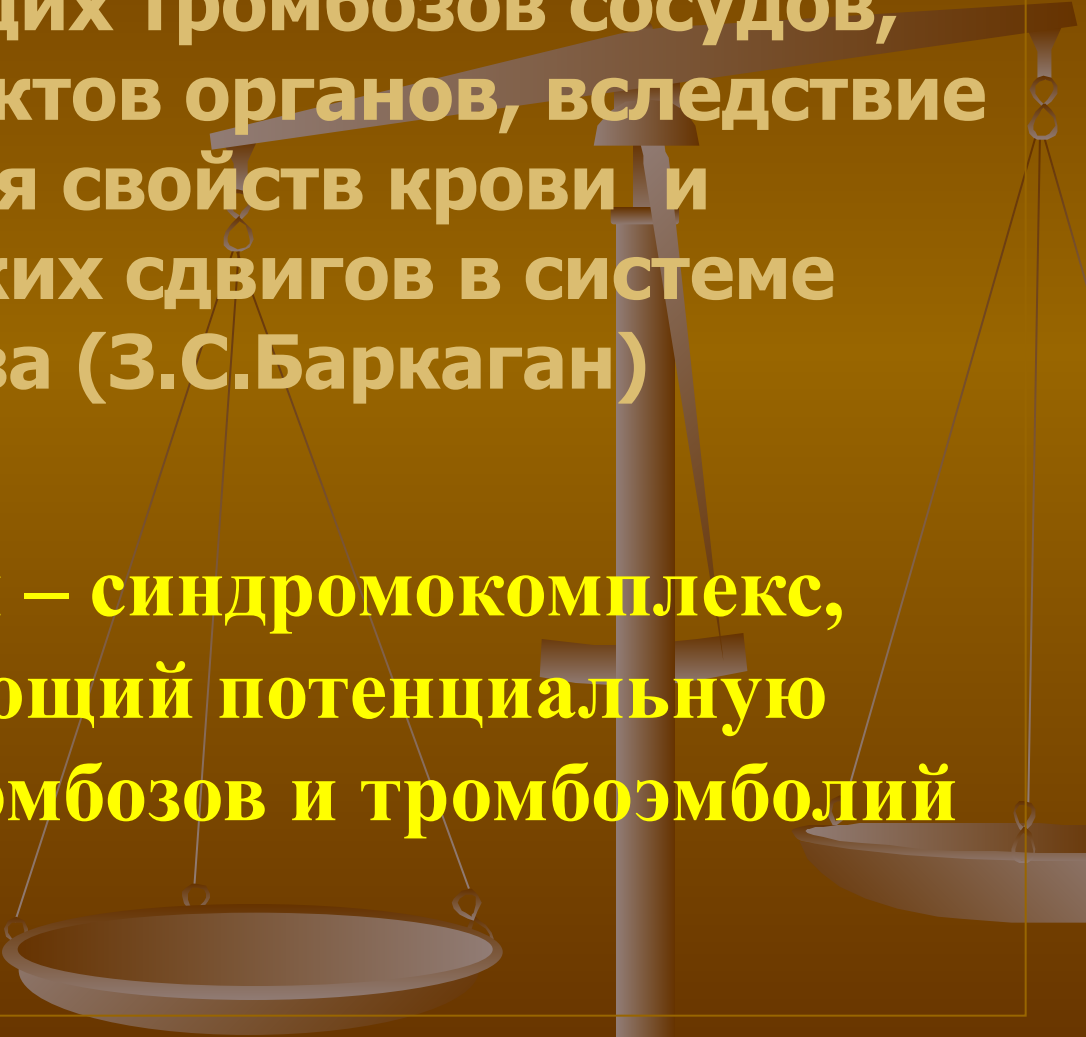
**Механизмы (звенья) гемостаза:**

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

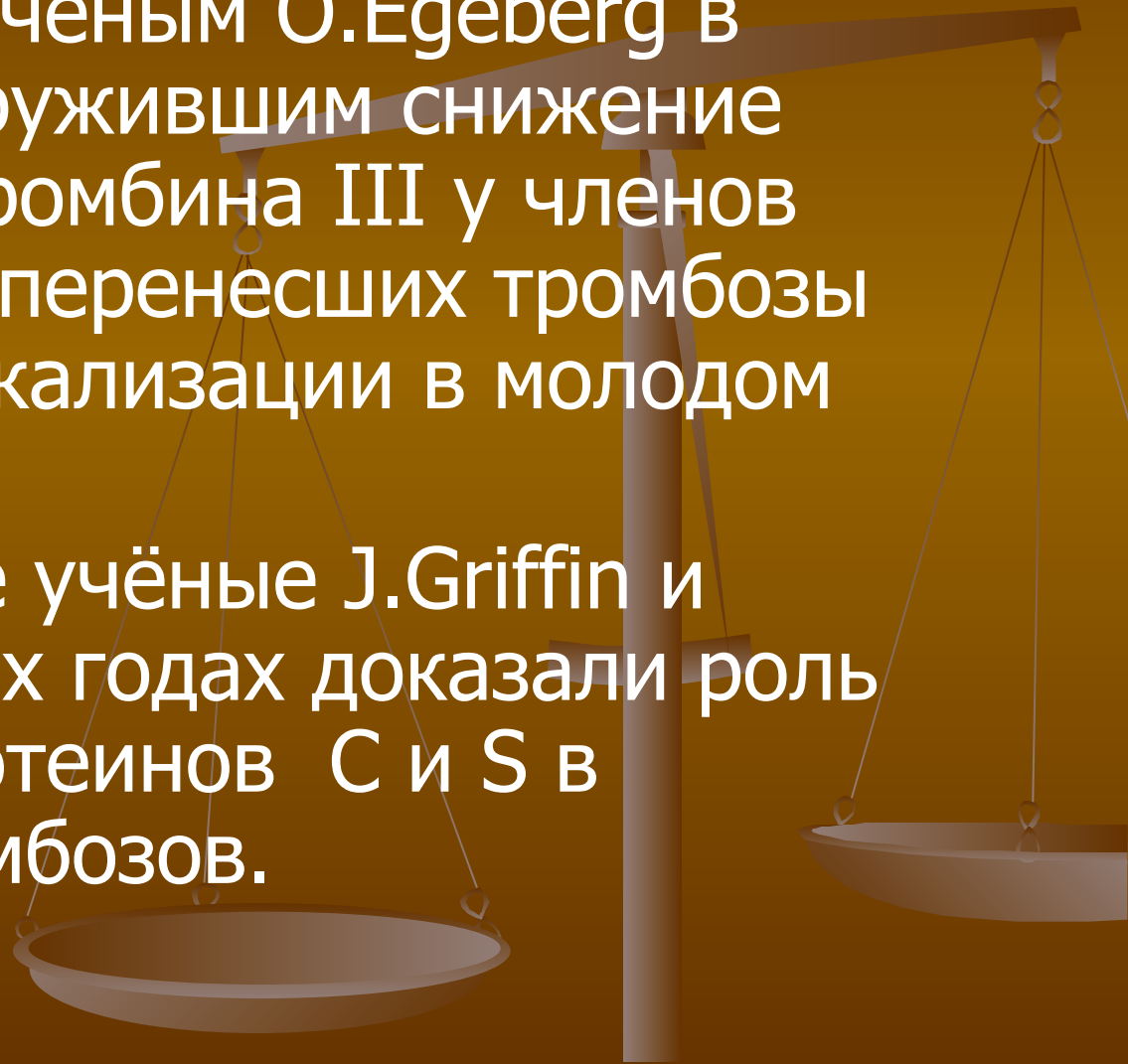
**Гиперагрегация Тромбоцитоз ГИТ**

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.

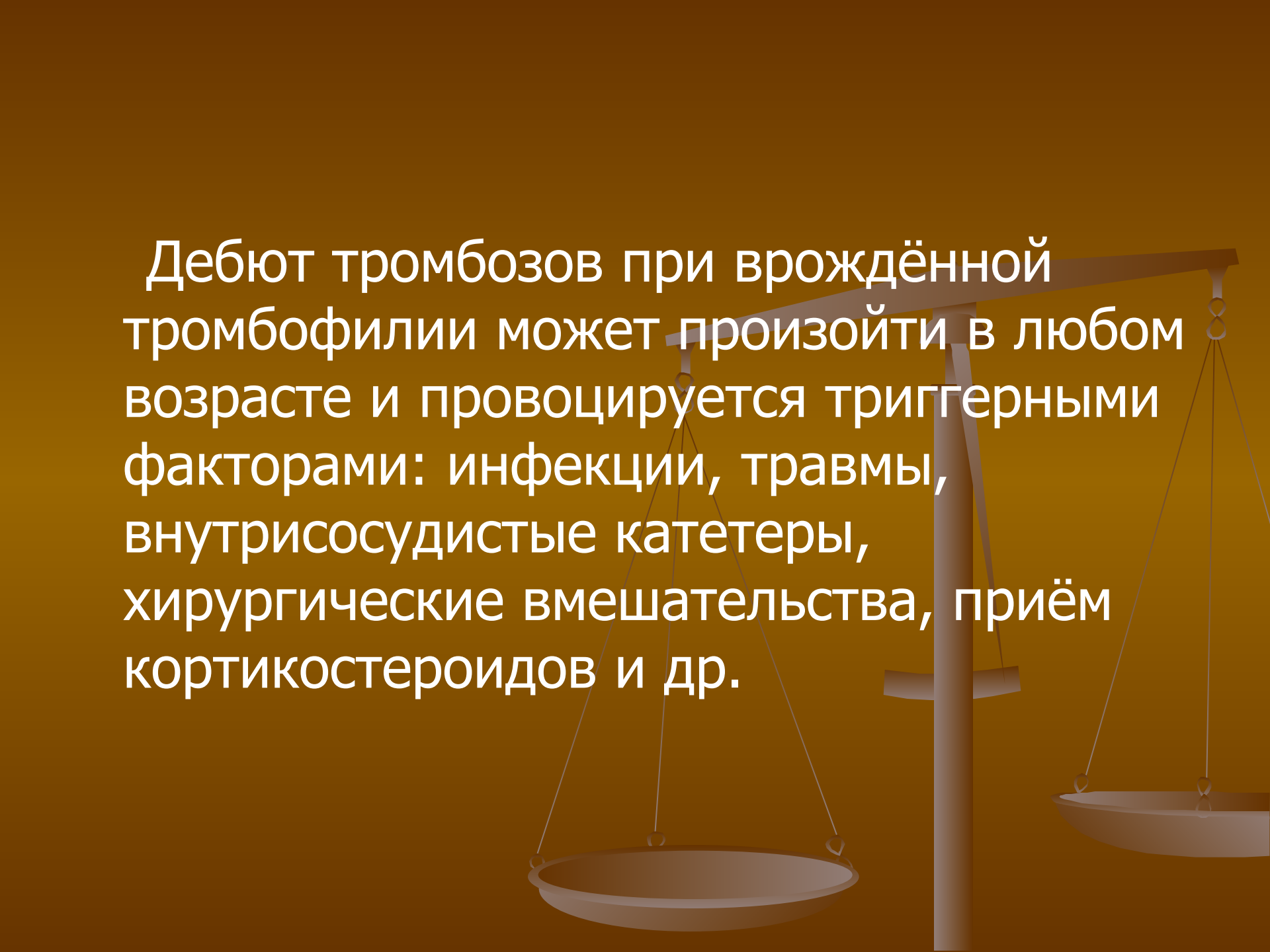


# Врождённые тромбофилии

- **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)*

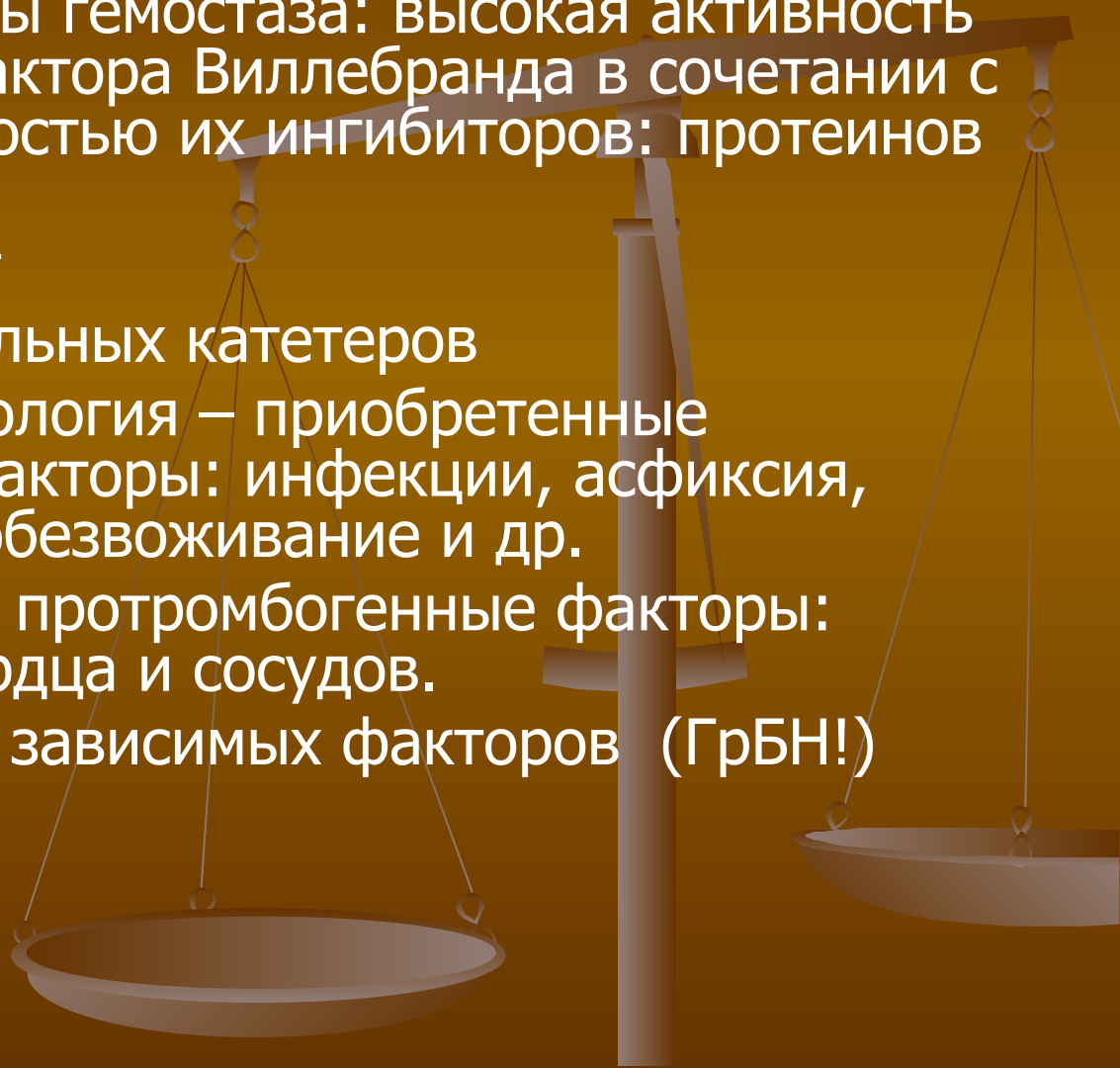


Дебют тромбозов при врождённой тромбофилии может произойти в любом возрасте и провоцируется триггерными факторами: инфекции, травмы, внутрисосудистые катетеры, хирургические вмешательства, приём кортикостероидов и др.

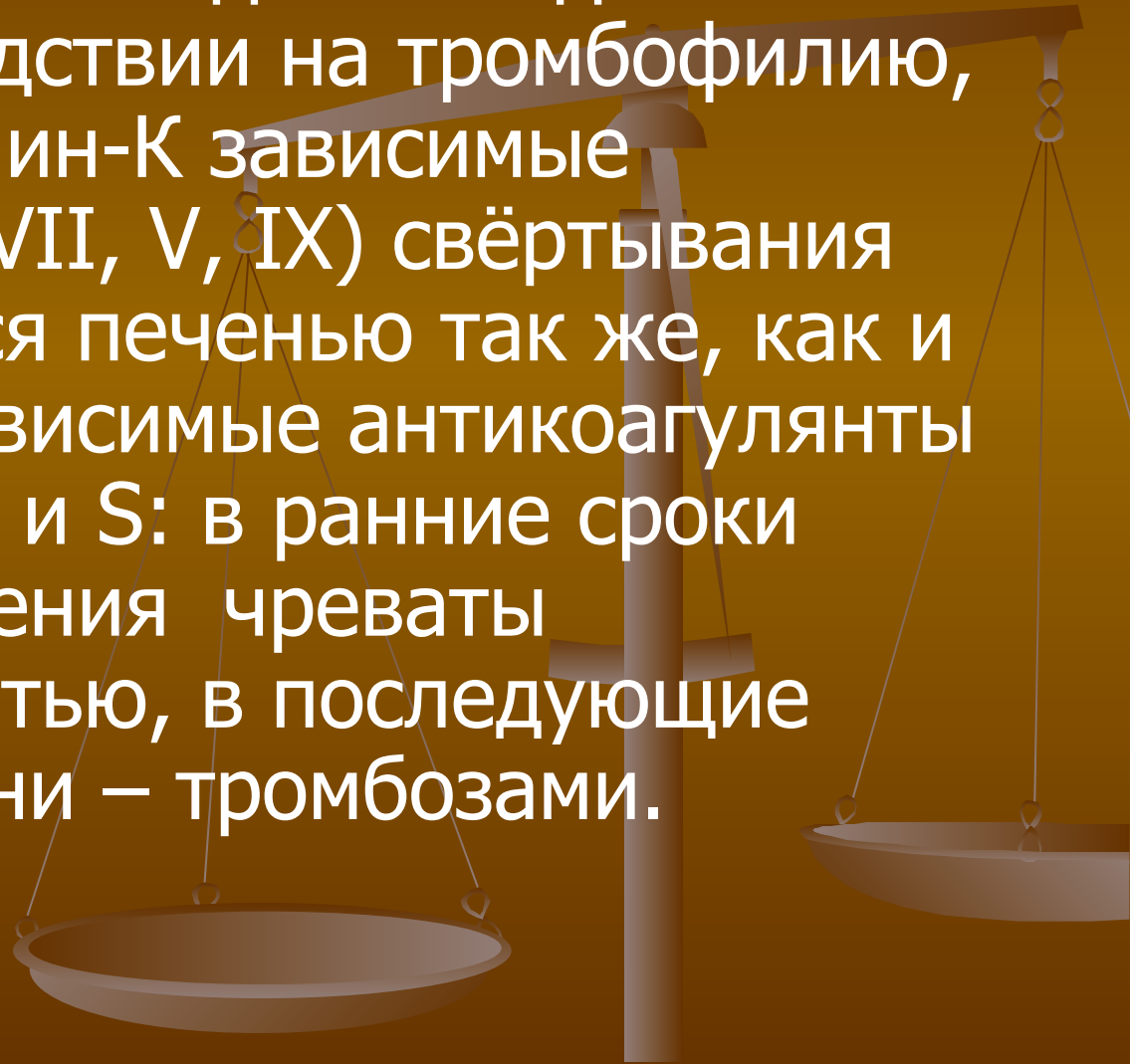


# Факторы, предрасполагающие к тромбозам у новорождённых

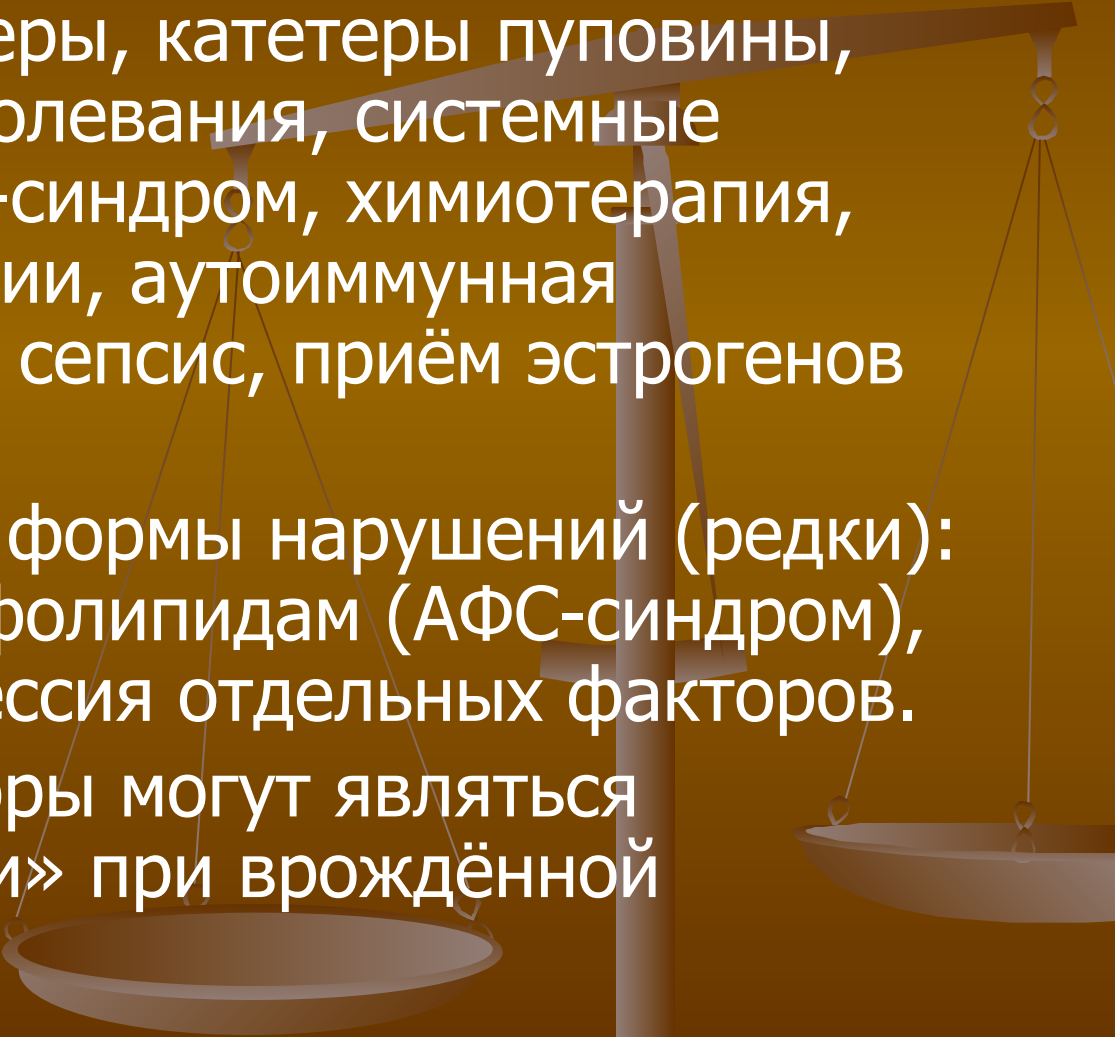
- Особенности системы гемостаза: высокая активность факторов V, VIII, фактора Виллебранда в сочетании с пониженной активностью их ингибиторов: протеинов C и S.
- Высокий гематокрит
- Применение центральных катетеров
- Сопутствующая патология – приобретенные протромбогенные факторы: инфекции, асфиксия, 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

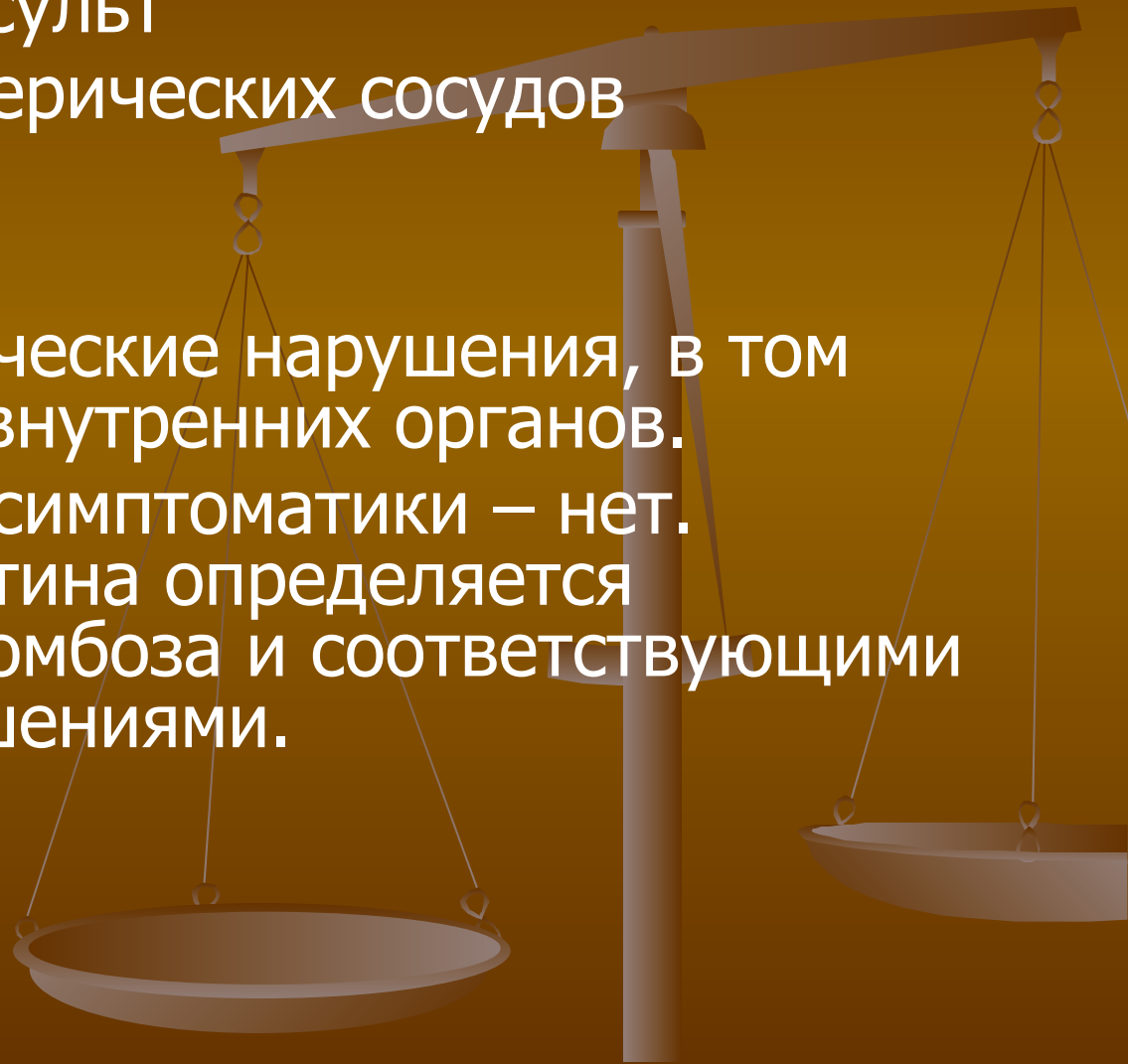
- Комплексные нарушения: центральные венозные катетеры, катетеры пуповины, опухолевые заболевания, системные васкулиты, ДВС-синдром, химиотерапия, травмы, инфекции, аутоиммунная патология, шок, сепсис, приём эстрогенов др.
  - Изолированные формы нарушений (редки): антитела к фосфолипидам (АФС-синдром),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

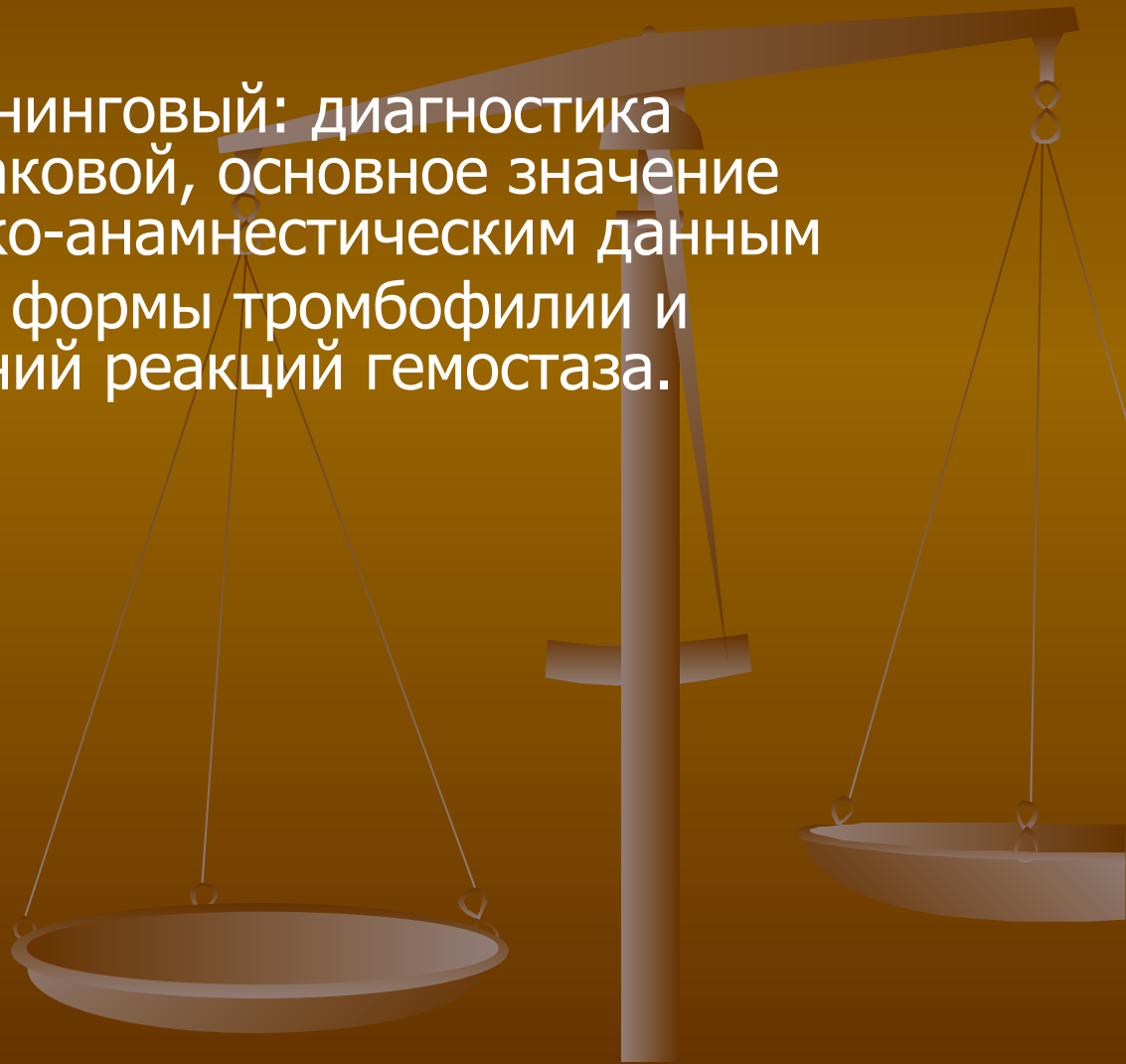
- Ишемический инсульт
- Тромбозы периферических сосудов
- ТЭЛА
- ДВС-синдром
- Другие тромботические нарушения, в том числе – сосудов внутренних органов.  
Специфической симптоматики – нет.  
Клиническая картина определяется локализацией тромбоза и соответствующими органными нарушениями.



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

## Двухэтапная диагностика

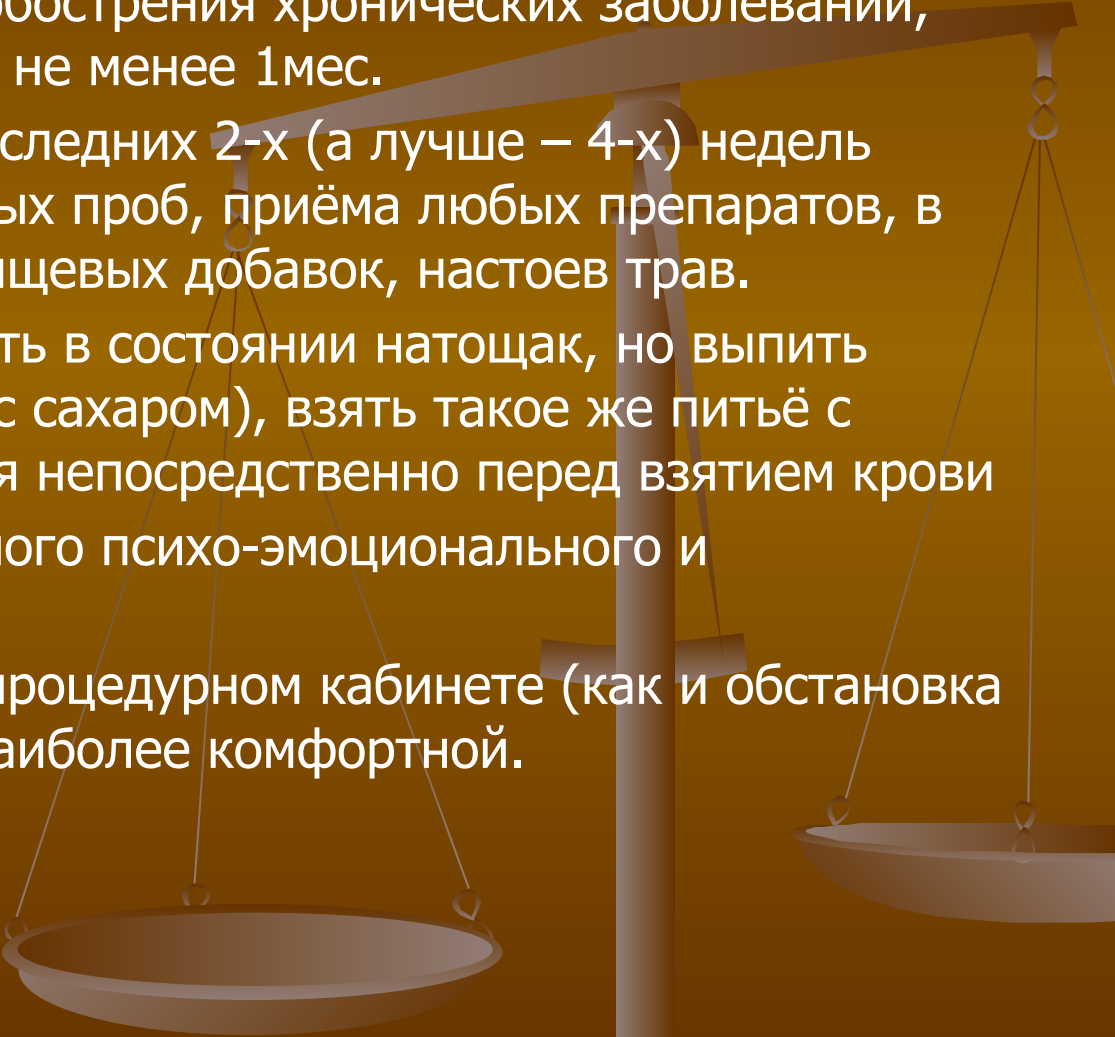
1. Первый этап – скрининговый: диагностика тромбофилии, как таковой, основное значение принадлежит клинико-анамнестическим данным
2. Второй – выявление формы тромбофилии и механизмов нарушений реакций гемостаза.



# 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

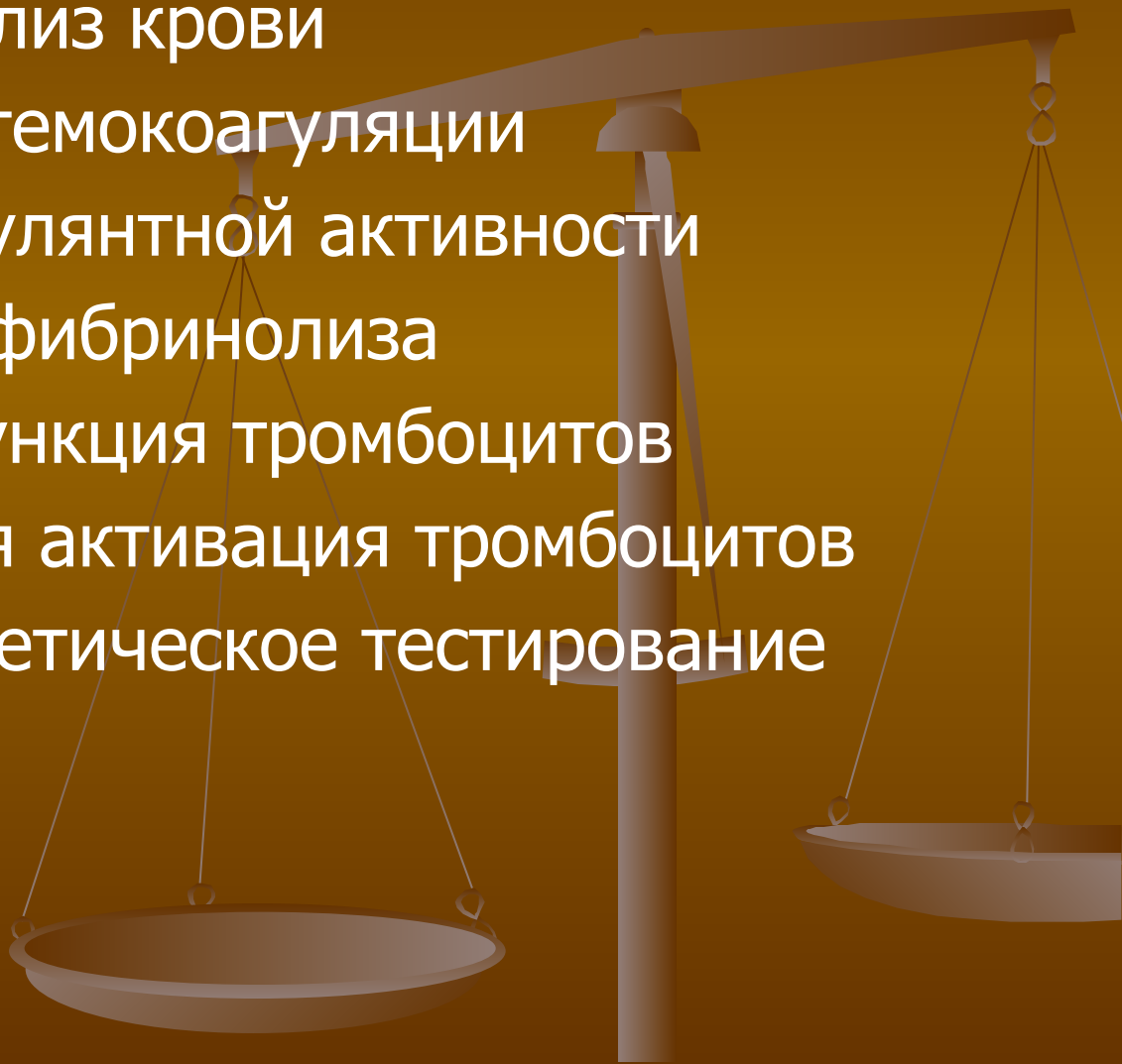
- Полиморфизм 677C-T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)

## 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

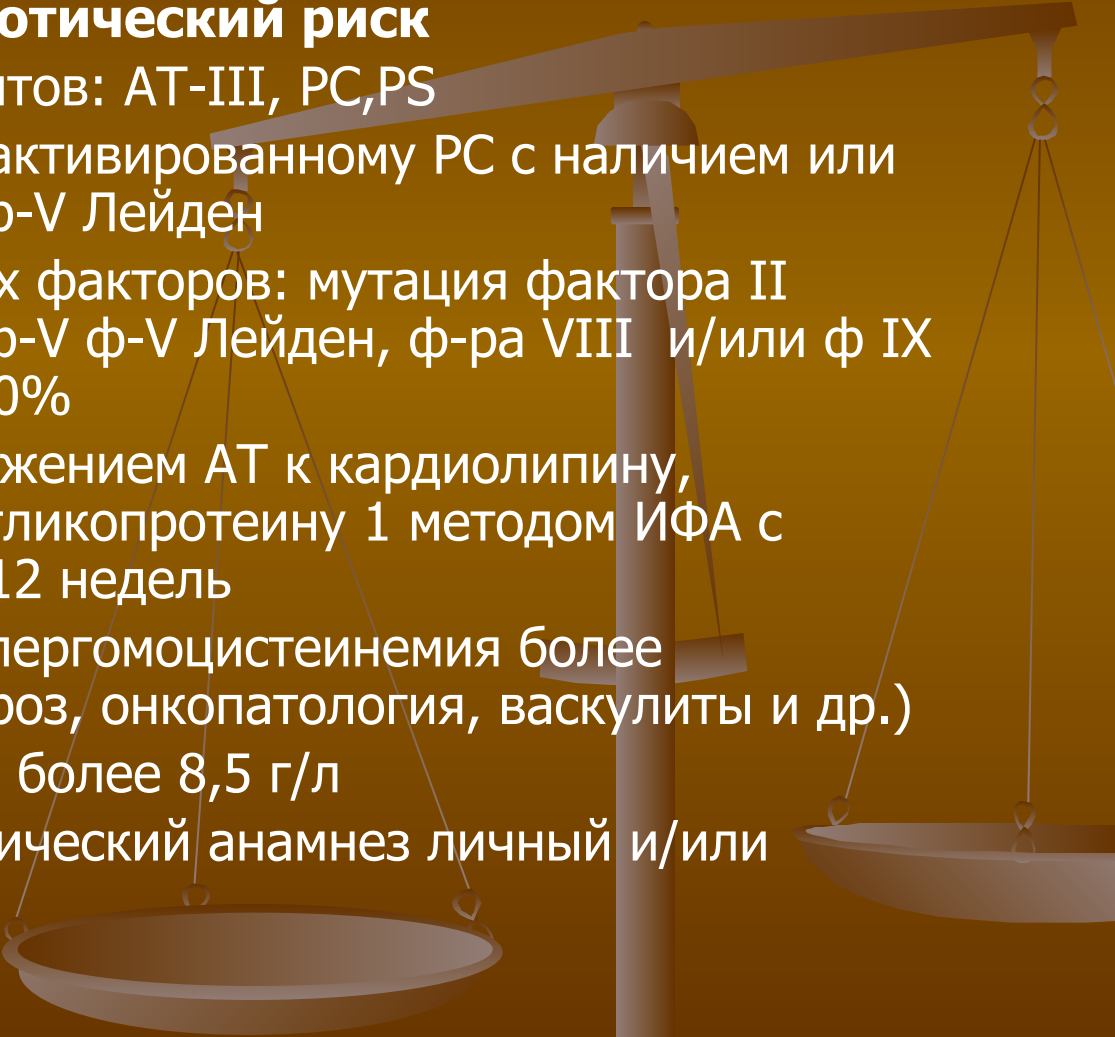
- В норме уровень АТ- III составляет 90-120% (снижение его уровня до 40-70% от нормы может не проявляться клинически при достаточной функциональной активности)
- Приобретенный: заболевания печени, ДВС, массивные тромбозы, заболевания почек (нефротический синдром).
- Врожденный – наследование аутосомно-доминантное, 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

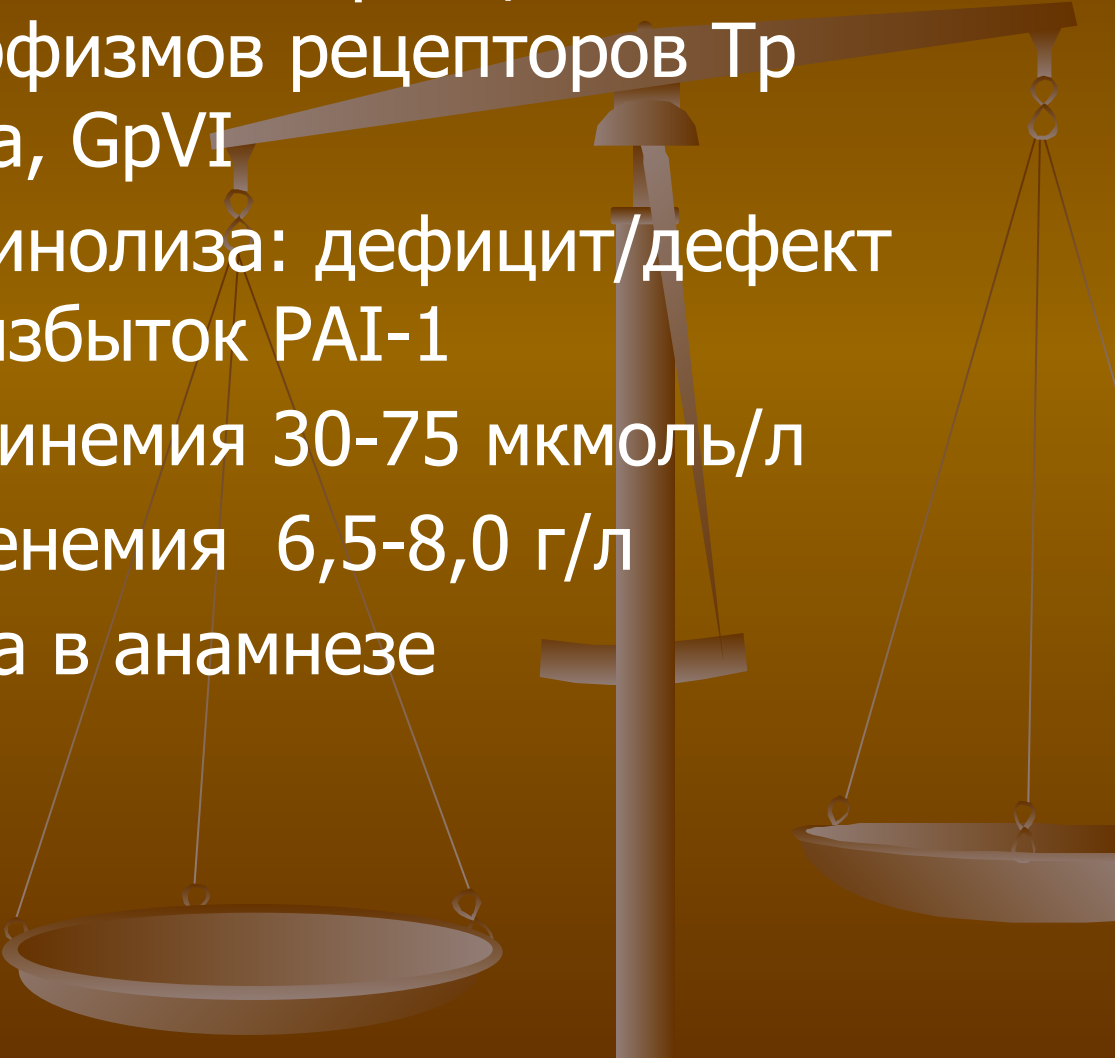
- Показатель в норме 70-130%
- Приобретенный при заболеваниях печени, массивном тромбозе, ДВС, тромбозе воротной вены, печёночных вен (с-м Бадда-Киари)
- Врождённый – 0,5% в общей популяции; возможна манифестация в раннем детском возрасте. Гетерозиготные варианты дефицита протеинов С и S (как и дефицит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

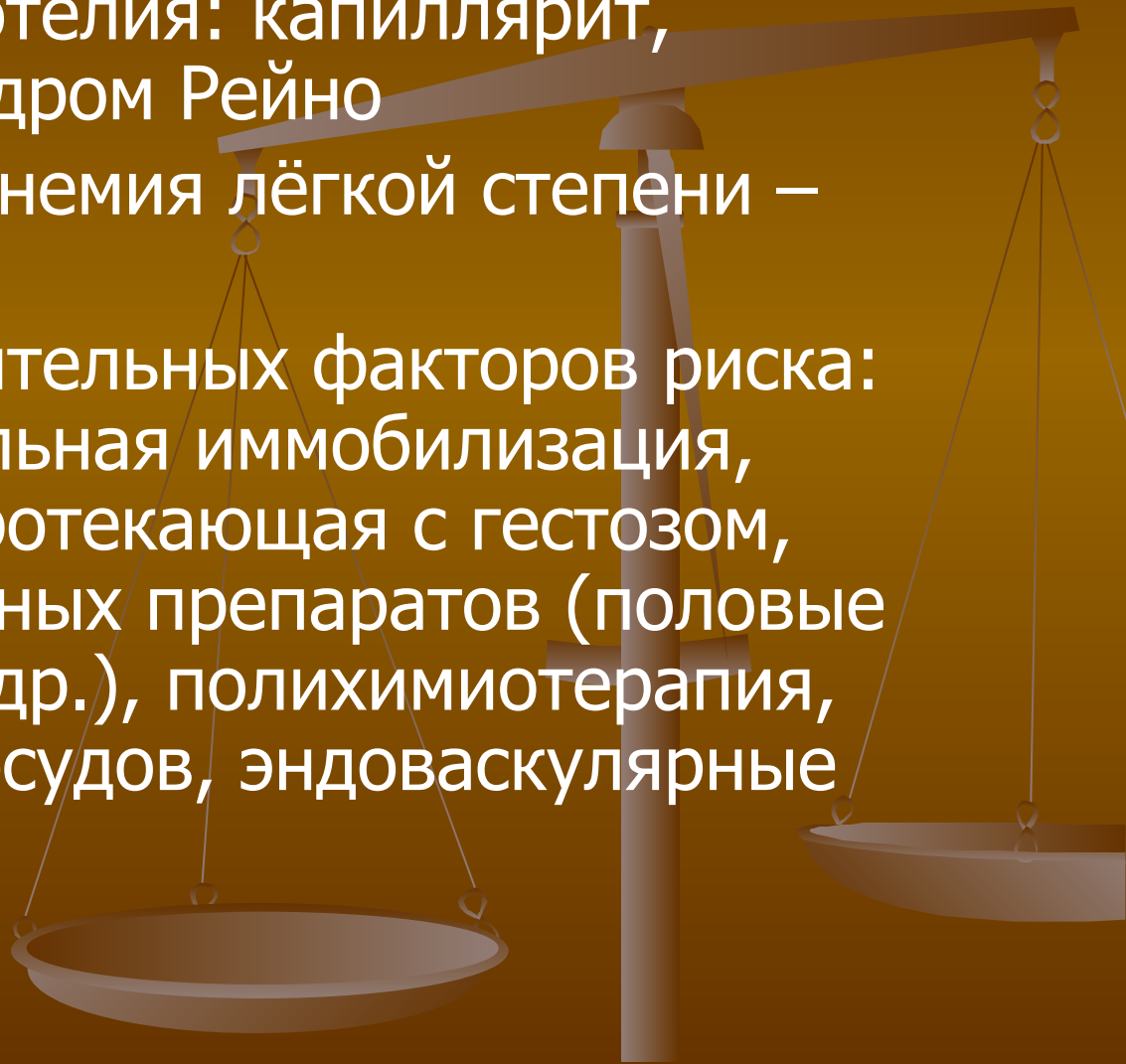
- Дефицит антикоагулянтов: АТ-III, РС, PS
  - Резистентность ф-V к активированному РС с наличием или отсутствием мутации ф-V Лейден
  - Изменения плазменных факторов: мутация фактора II (G20210A), аномалия ф-V ф-V Лейден, ф-ра VIII и/или ф IX – активность более 150%
  - АФЛ синдром с обнаружением АТ 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

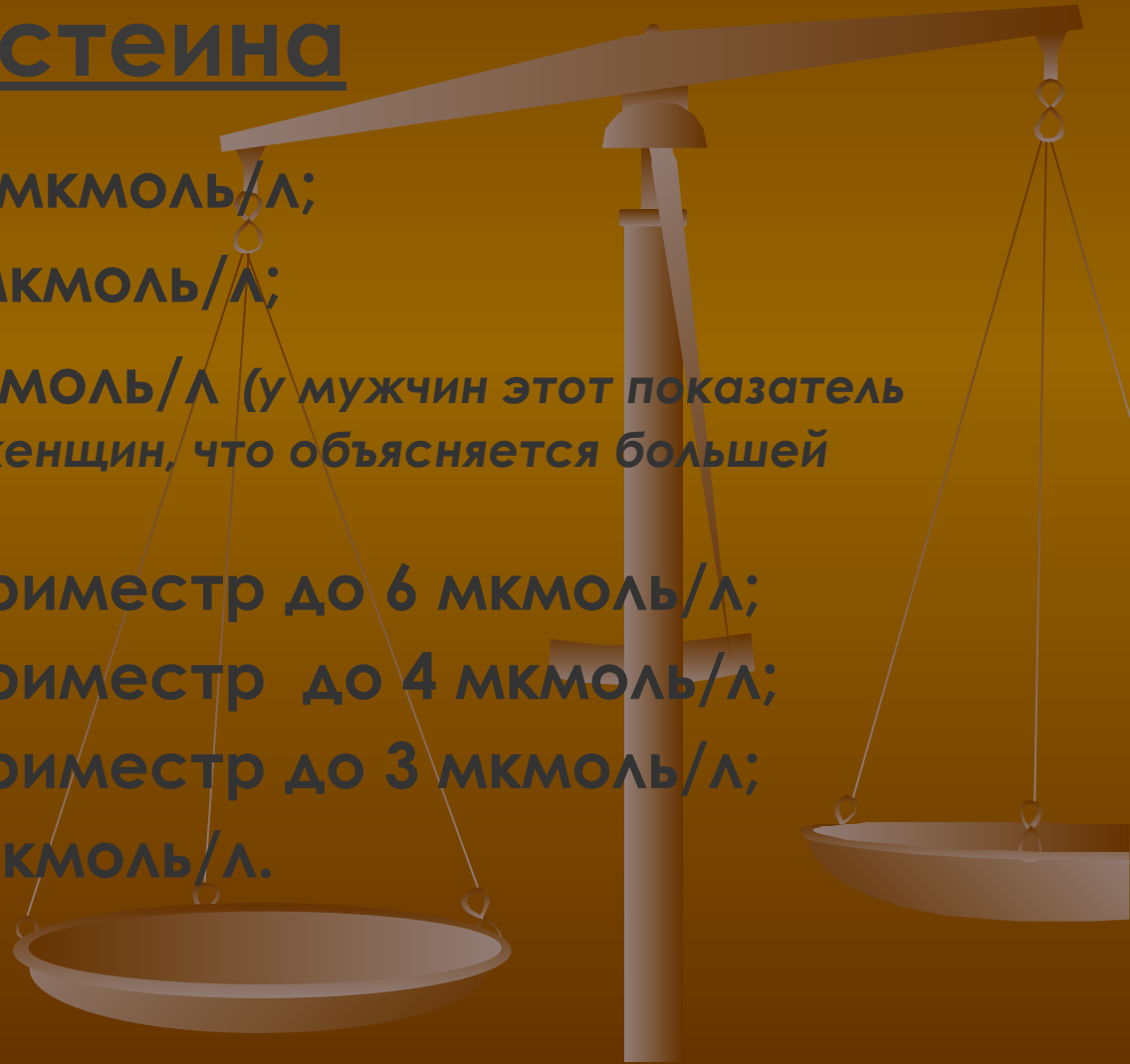
- Дисфункция эндотелия: капиллярит, гемангиомы. Синдром Рейно
- Гипергомоцистеинемия лёгкой степени – 15-30 мкмоль/л
- Наличие дополнительных факторов риска: операции, длительная иммобилизация, беременность, протекающая с гестозом, приём тромбогенных препаратов (половые стероиды, ГКС и др.), полихимиотерапия,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





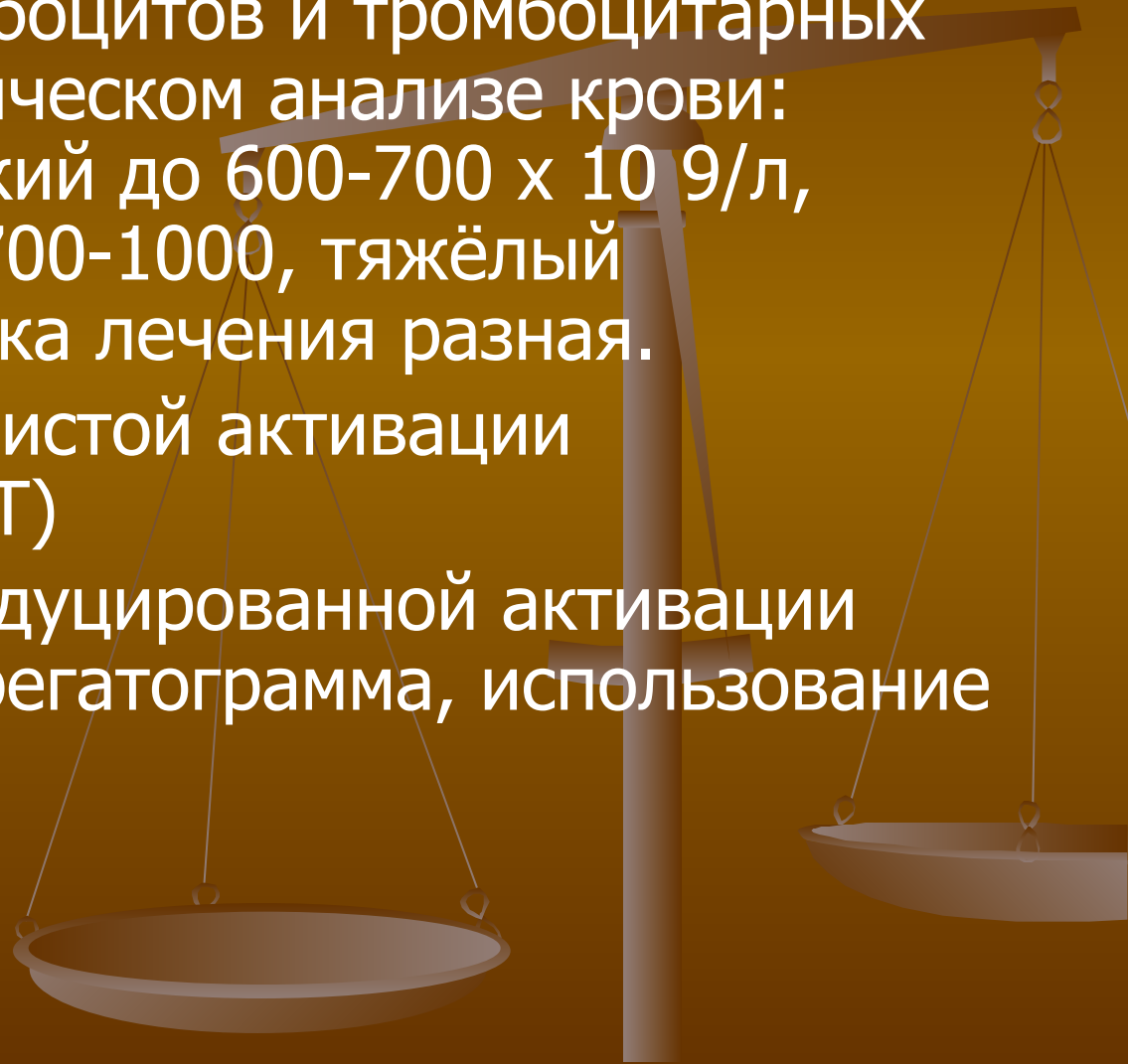
## Нормы гомоцистеина

- 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.



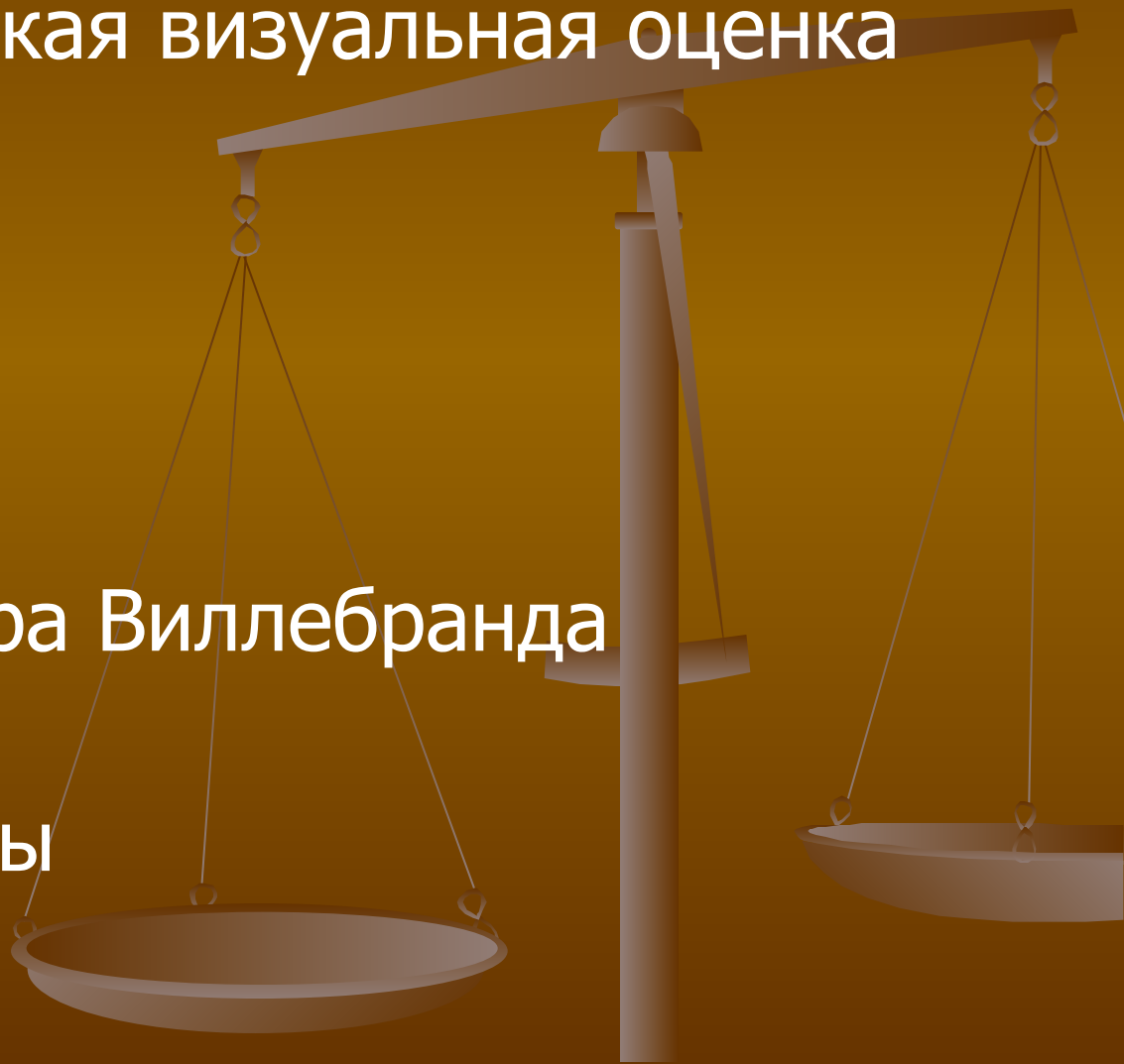
# Методы оценки тромбоцитарного звена гемостаза

- 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.

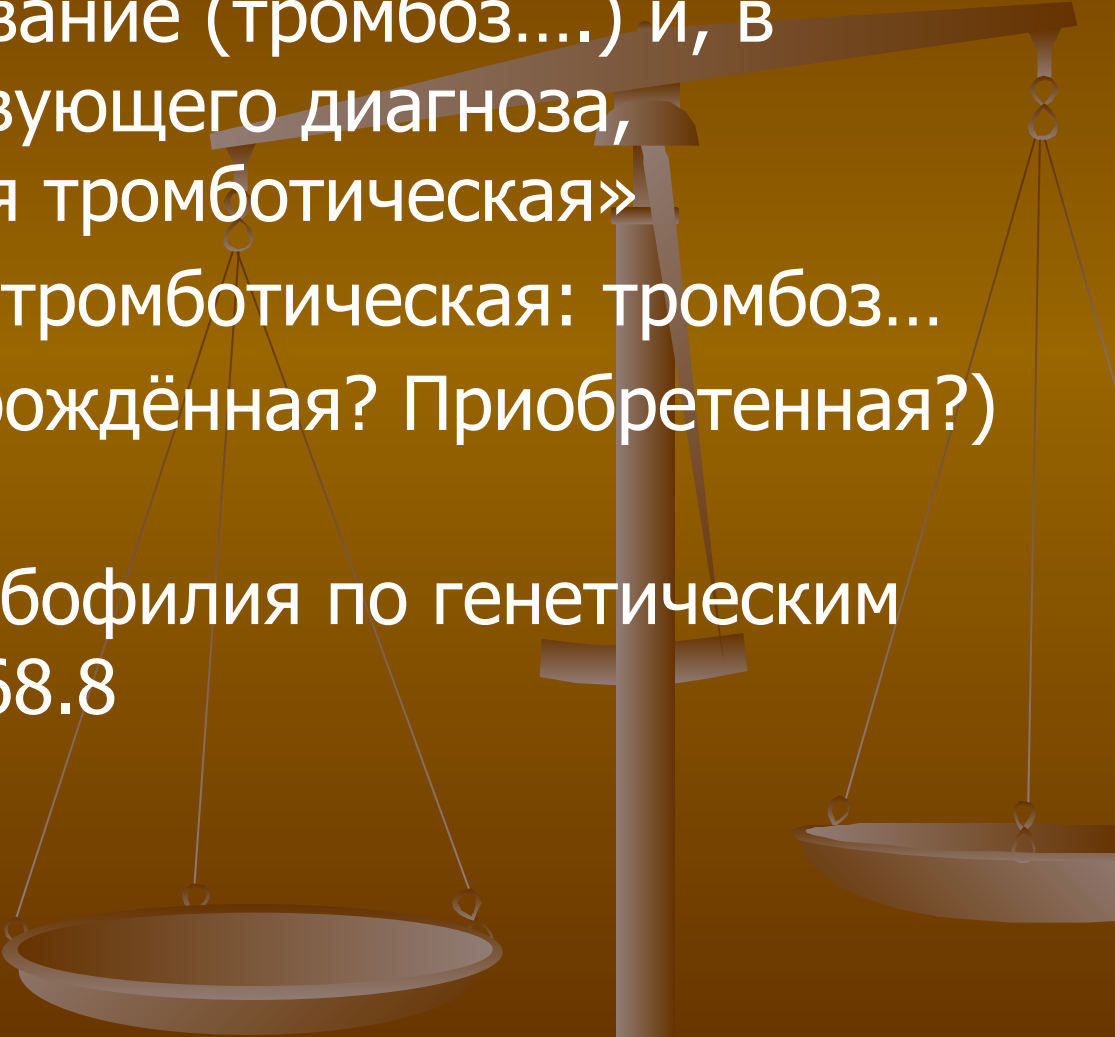
- Макроскопическая визуальная оценка
- УЗДГ
- МРТ
- КТ
- Ангиография
- Антиген фактора Виллебранда (60-150%)
- Прочие маркеры



# 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

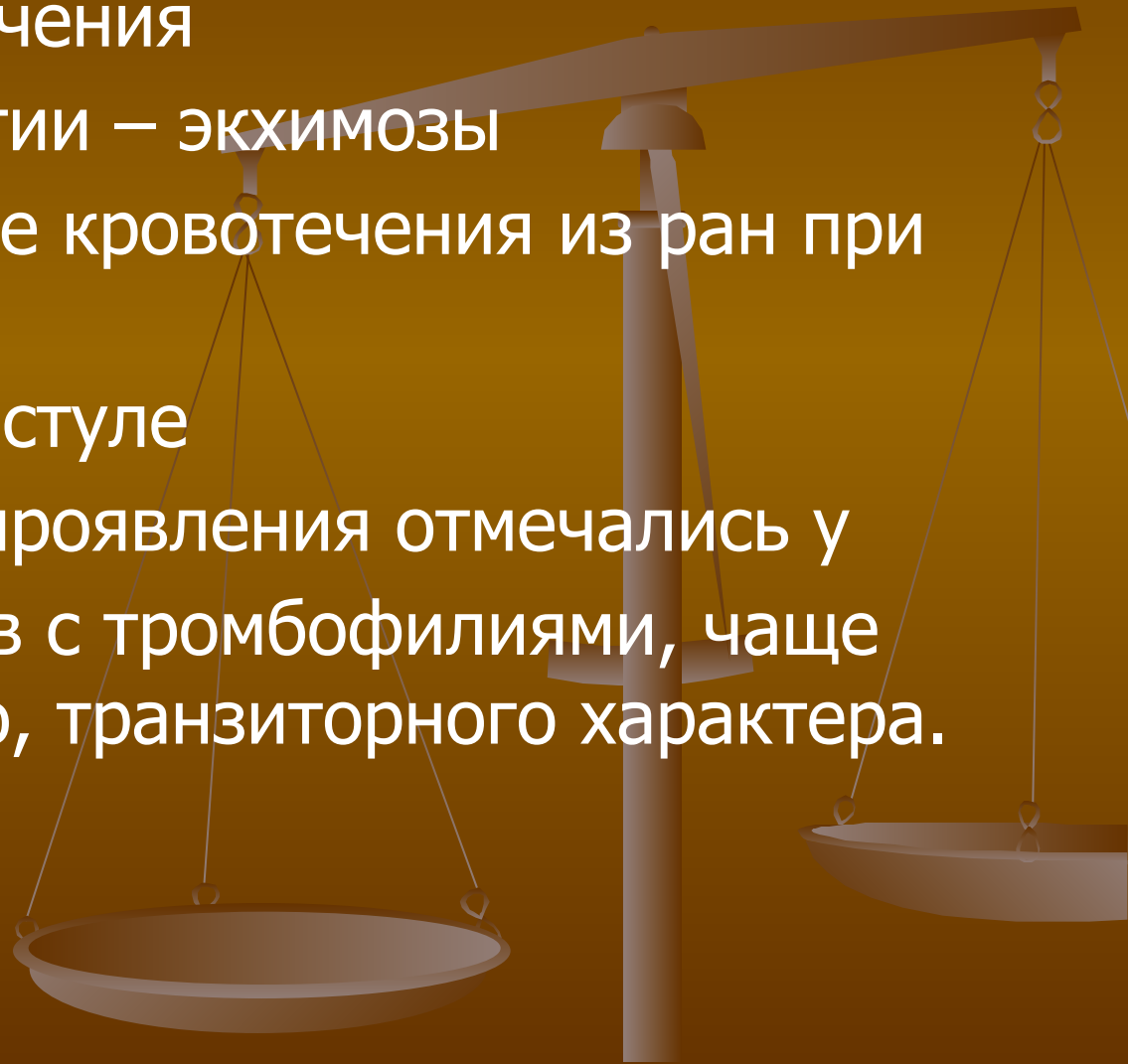
# Формулировка диагноза

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

# Геморрагические симптомы у детей с тромбофилиями

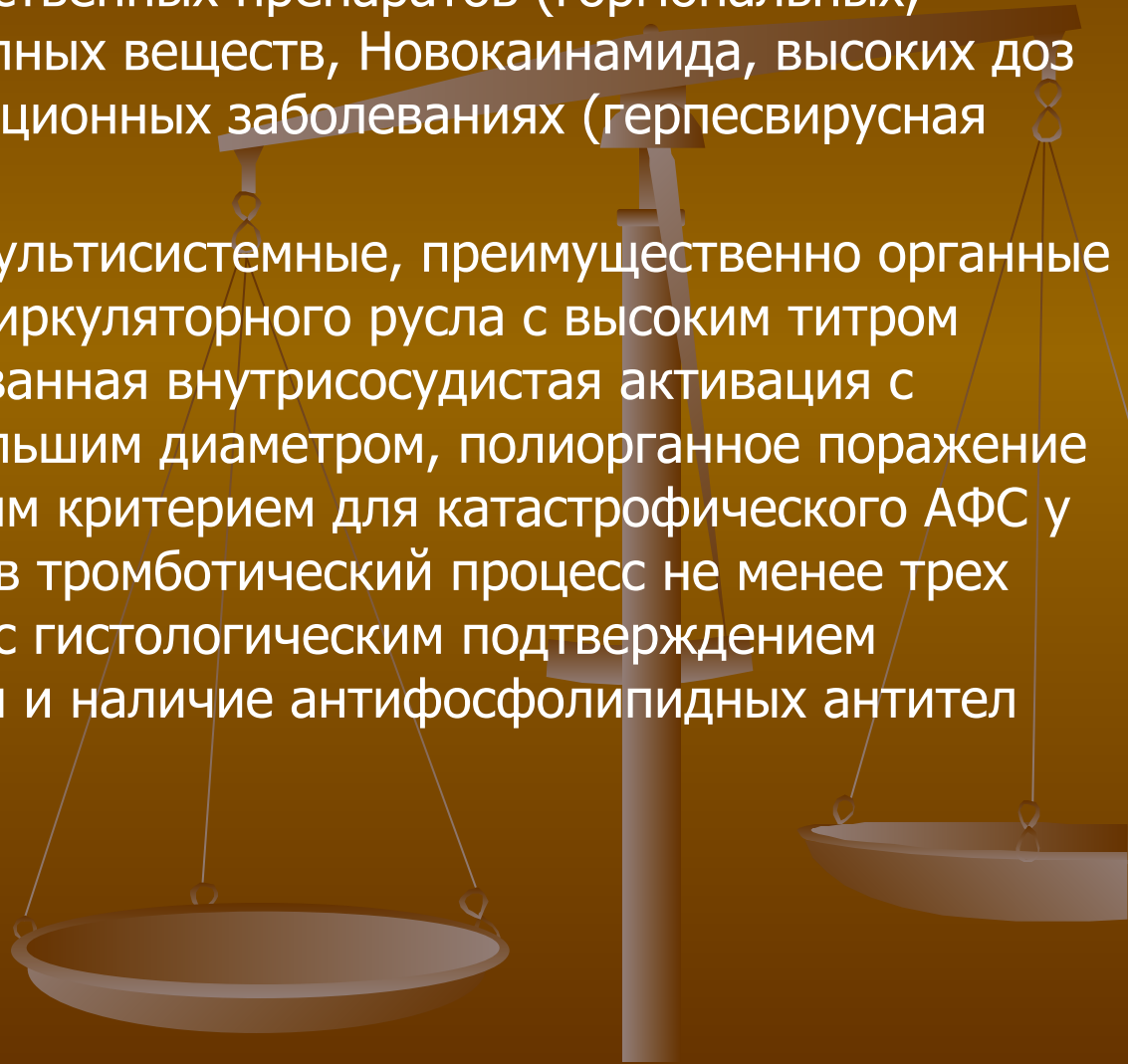
- Носовые кровотечения
- Кожные геморрагии – экхимозы
- Продолжительные кровотечения из ран при повреждениях
- Примесь крови в стуле

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. Диагностирующим 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)

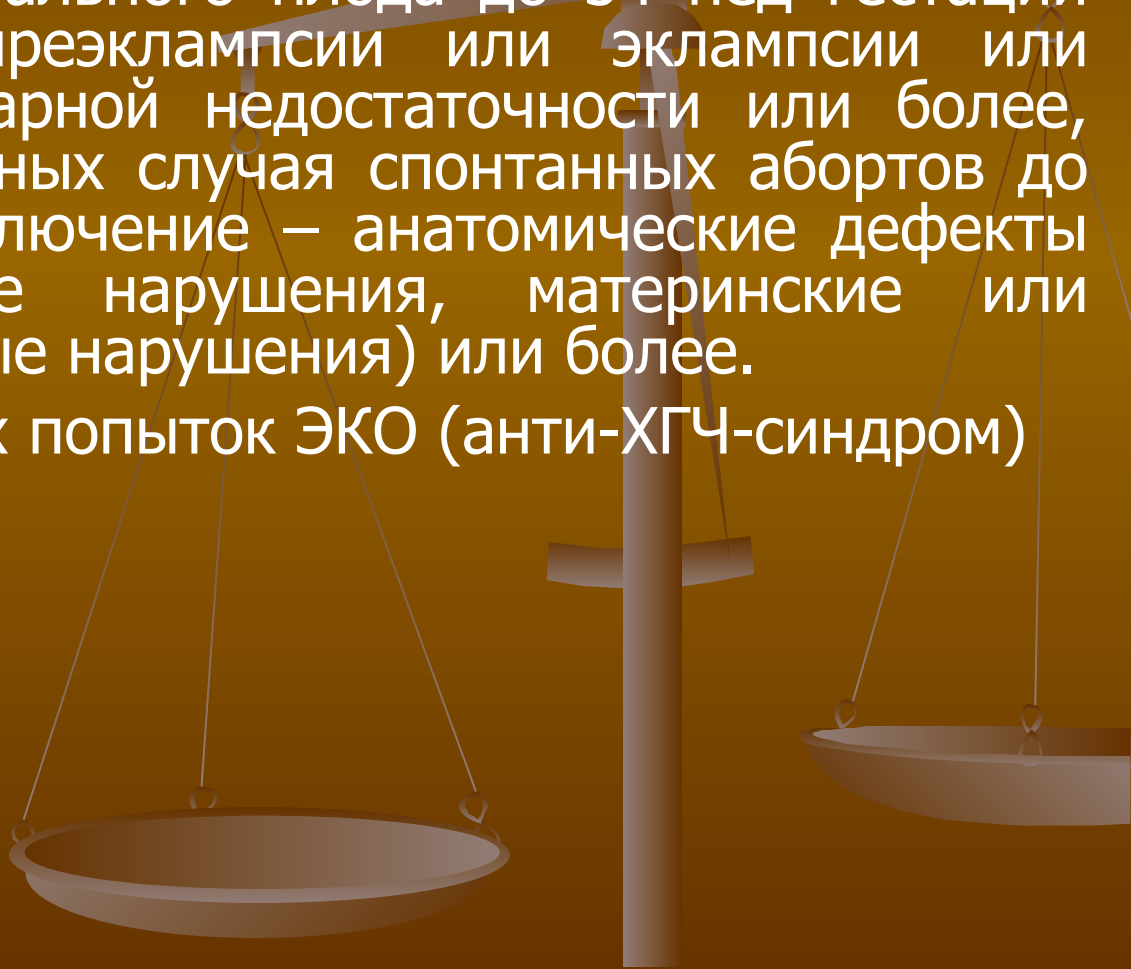
## □ Клинические критерии:

- **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.

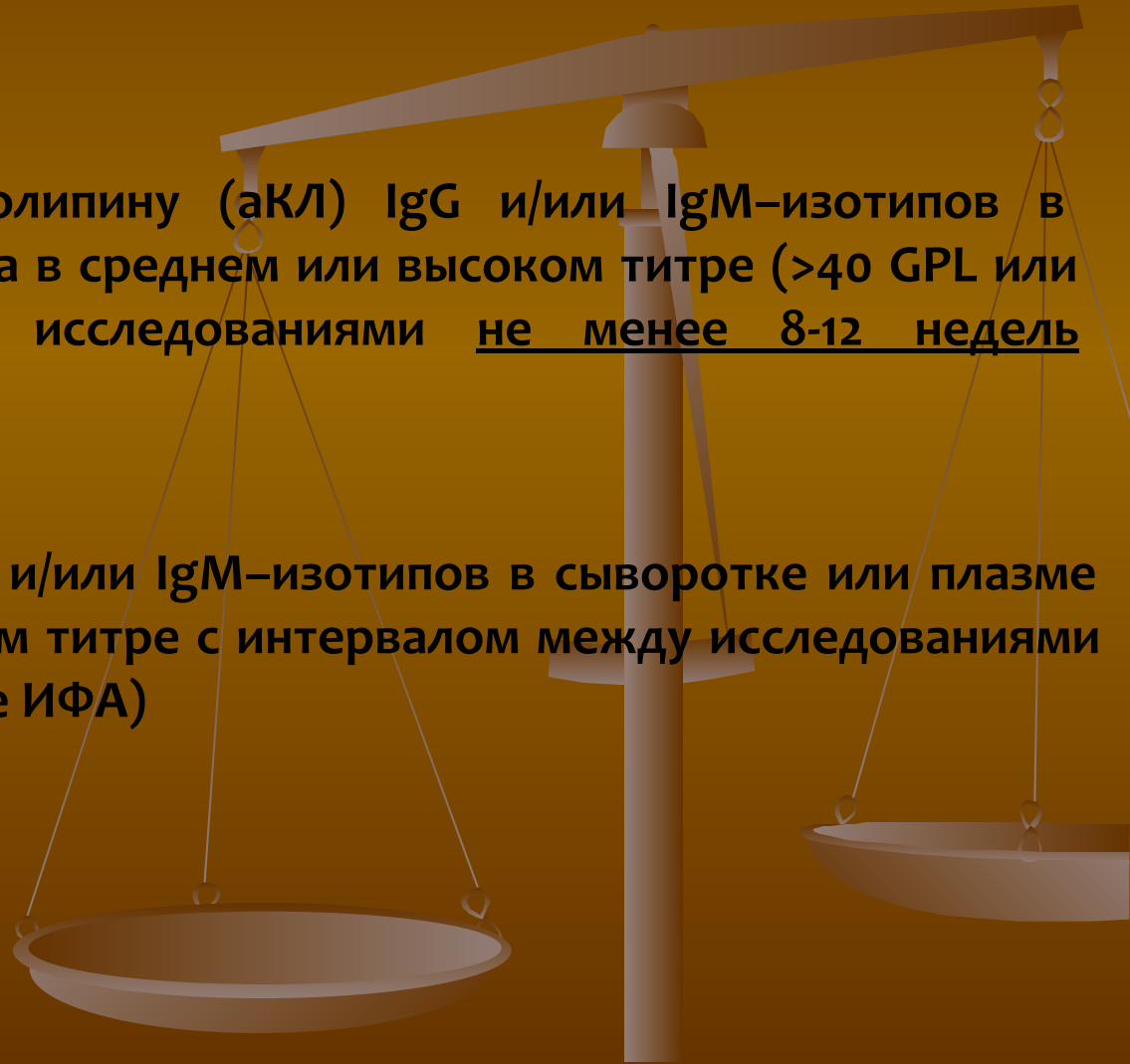


- **2. Патология беременности** - а) один случай внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 нед гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы при УЗИ или непосредственным осмотром плода) и более, б) один случай преждевременного рождения морфологически нормального 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  $\beta$ 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)



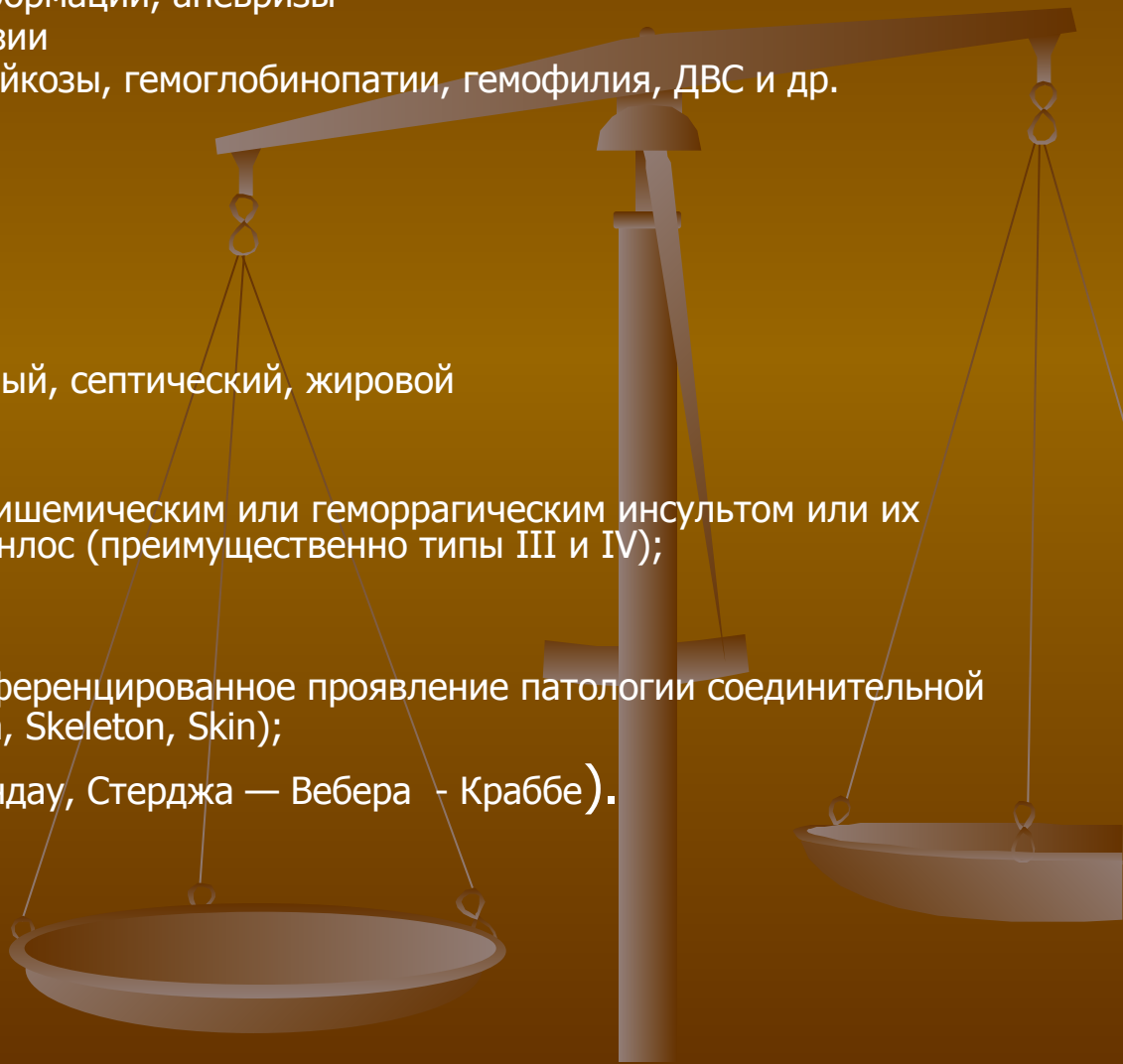
# Основные цереброваскулярные и экстрацеребральные состояния, приводящие к инсульту (С.К.Евтушенко с соав. 2003)

## 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

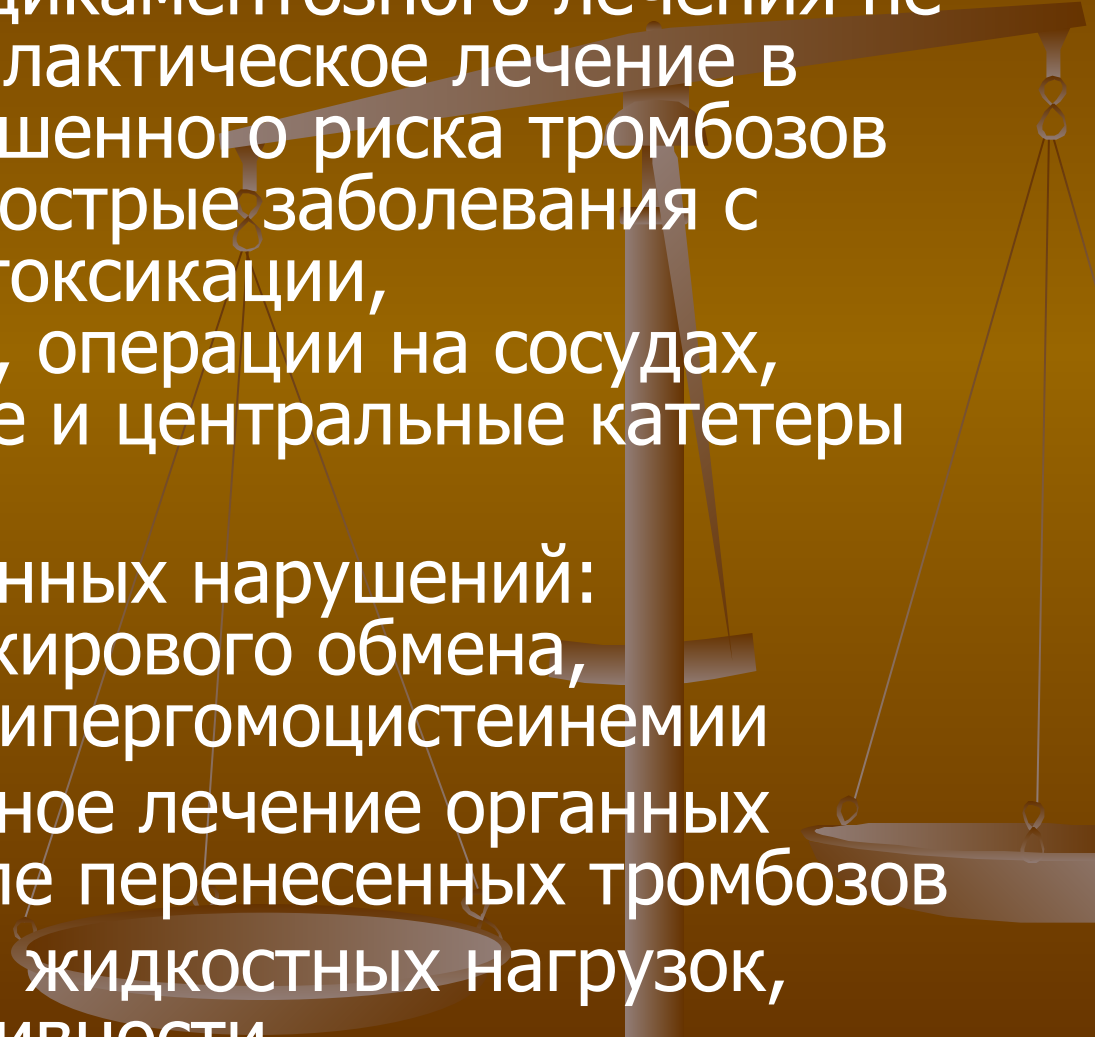
- Клинико-anamнестический
- Лабораторный
- Дополнительные диагностические приёмы  
«Золотой стандарт» в диагностике тромбозов – УЗДГ с цветным доплеровски картированием (но: низкая разрешающая способность и специфичность; трудность оценки сосудов головы, грудной и брюшной полости); МРТ- не имеет данных 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

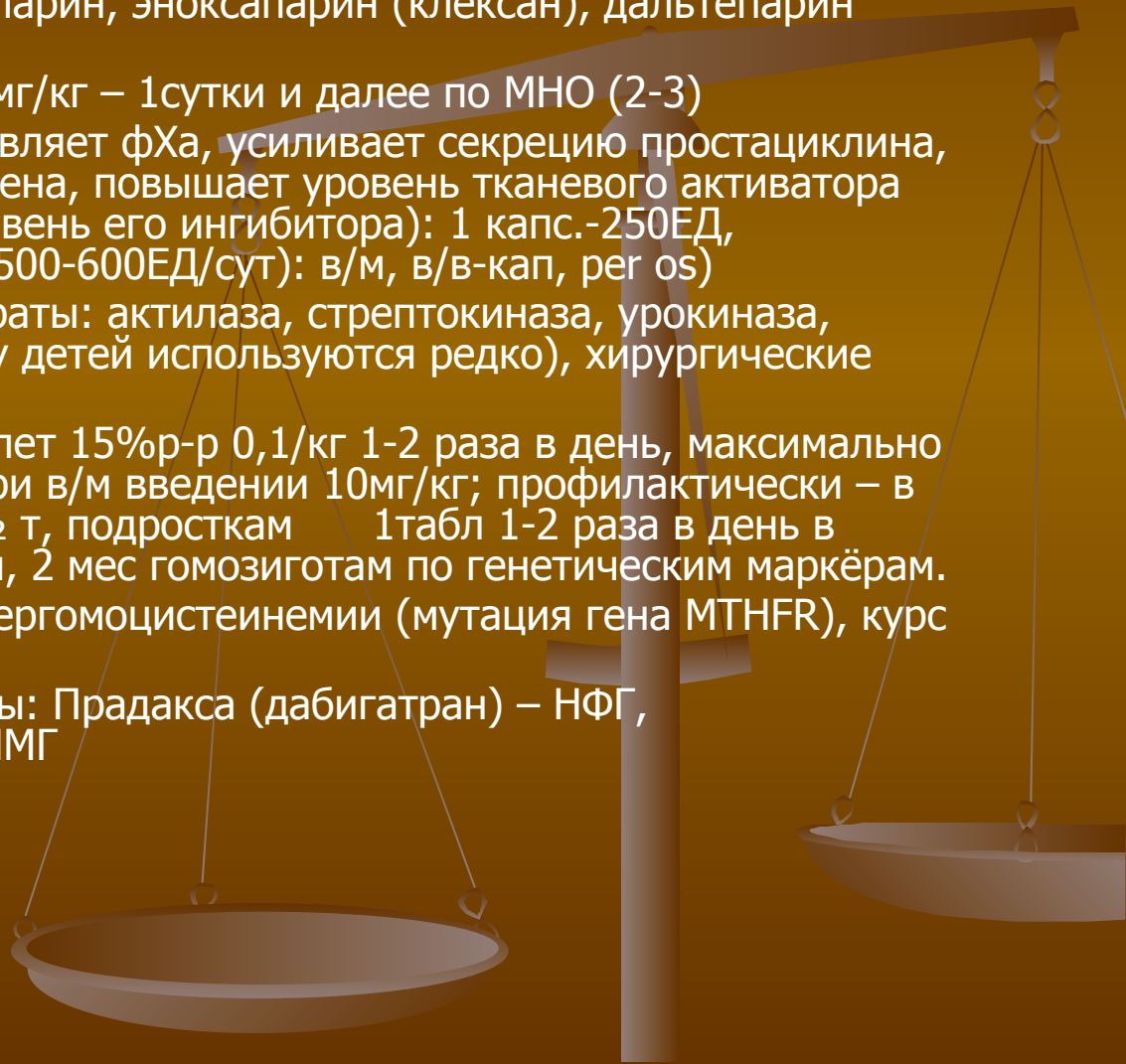
- При отсутствии тромботических осложнений медикаментозного лечения не требуют, профилактическое лечение в ситуациях повышенного риска тромбозов (дегидратация, острые заболевания с симптомами интоксикации, иммобилизация, операции на сосудах, периферические и центральные катетеры сосудов)
  - Регуляция 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. не прямые – 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:

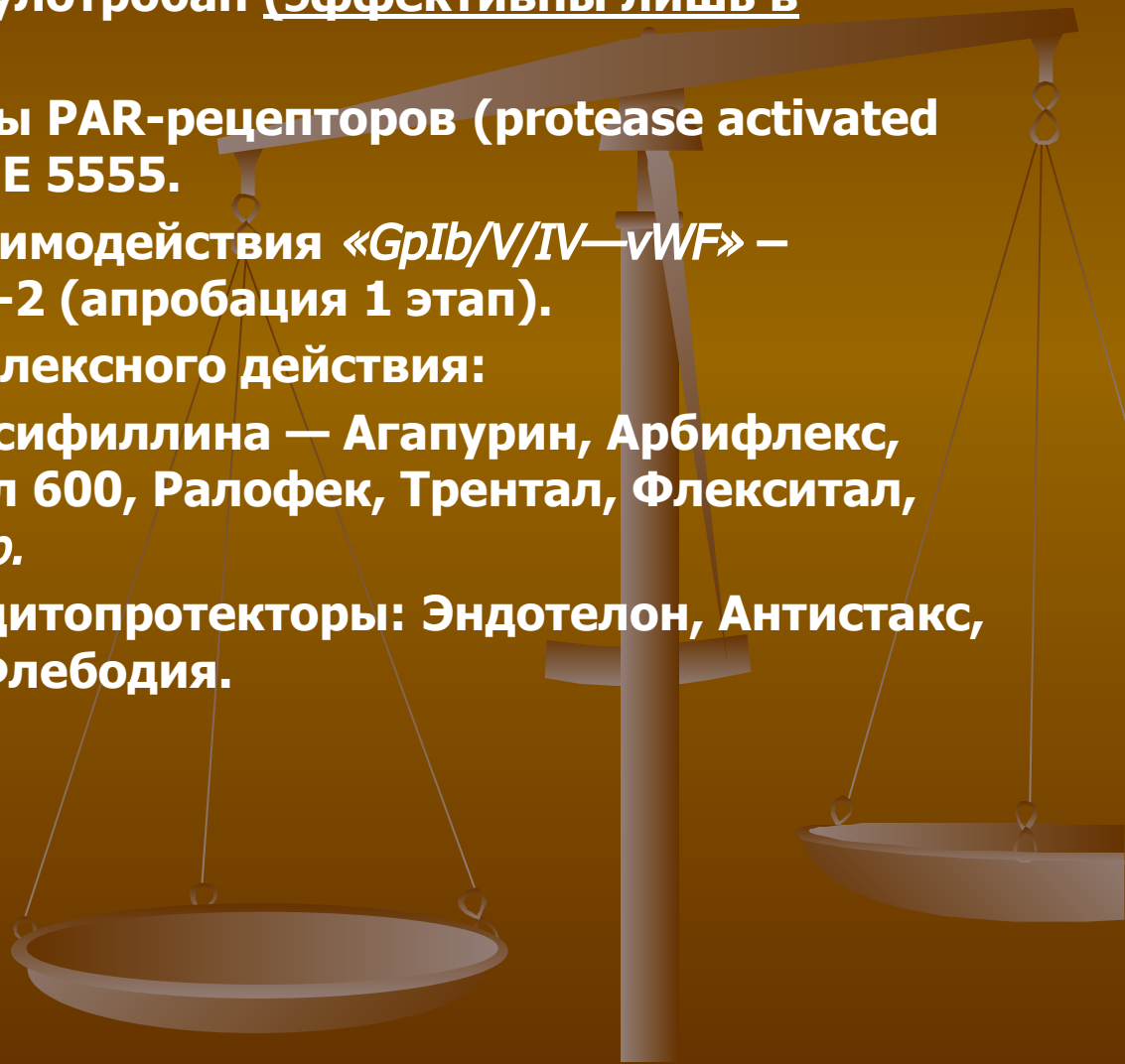
Моноклональные антитела (Fab-фрагменты) к GpIIb/IIIa — Абциксимаб (РеоПро) в\в, **тикагрелор (Брилинта)**.

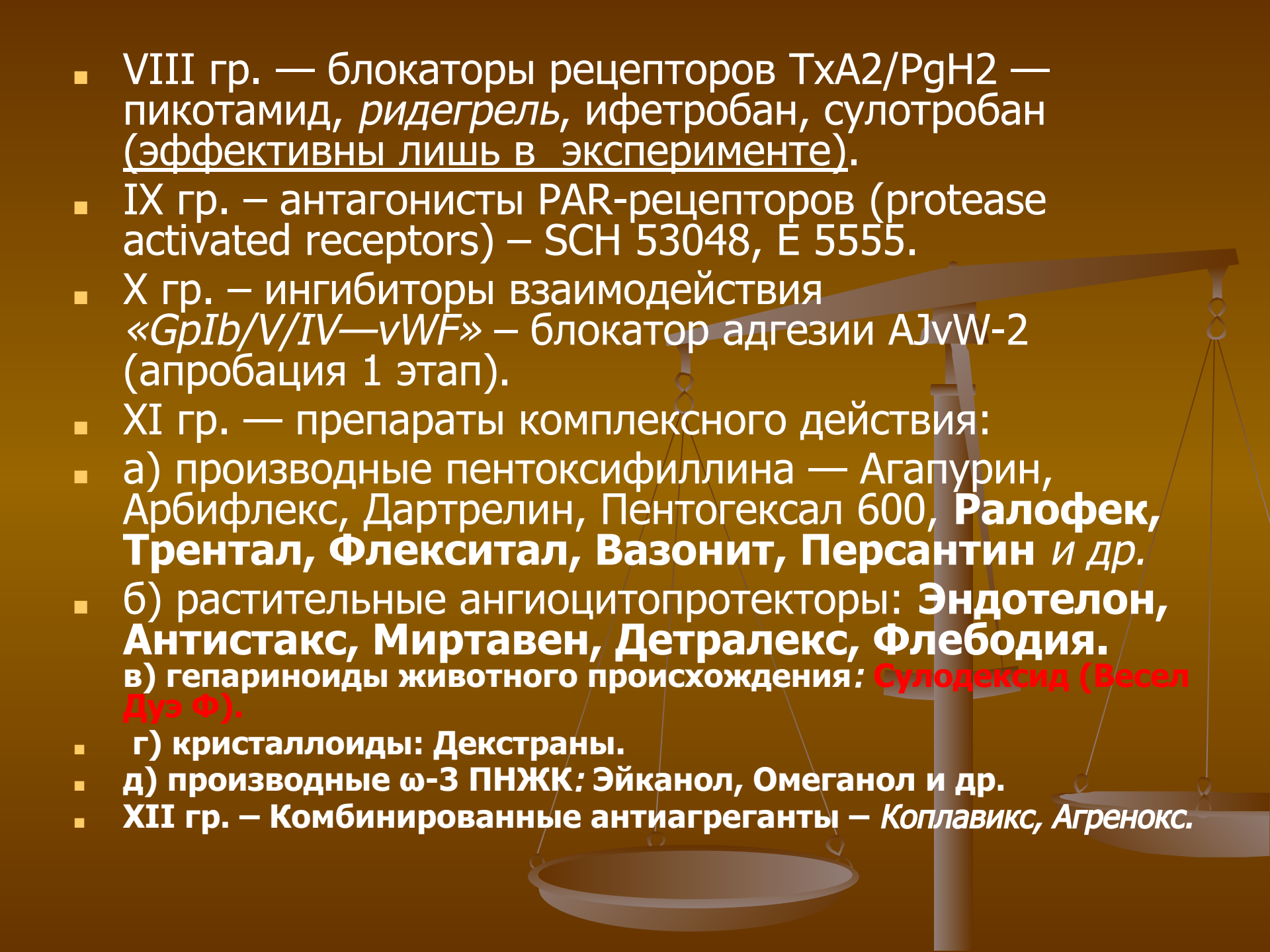
Синтетические пептидные ингибиторы (Арг-Глу-Асп) — *Эптифибатид (Интегриллин)*.

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

V гр. — ингибиторы ТхА2-синтетазы, не влияющие на образование P<sub>g</sub>I<sub>2</sub> — дазоксiben, пирмагрел, **празугрел (Эффиент)**.

- VI гр. — Стабильные аналоги простаноидов (P<sub>g</sub>E<sub>1</sub>, P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>), стимуляторы аденилатциклазы: Иллопрост, Вазопростан, Альпростан (альпростадил), берапрост-*Na*, циростен.
- VII гр. — блокаторы рецепторов ТхА<sub>2</sub>/P<sub>g</sub>H<sub>2</sub> — 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 ТхА<sub>2</sub>/РgН<sub>2</sub> — 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),**

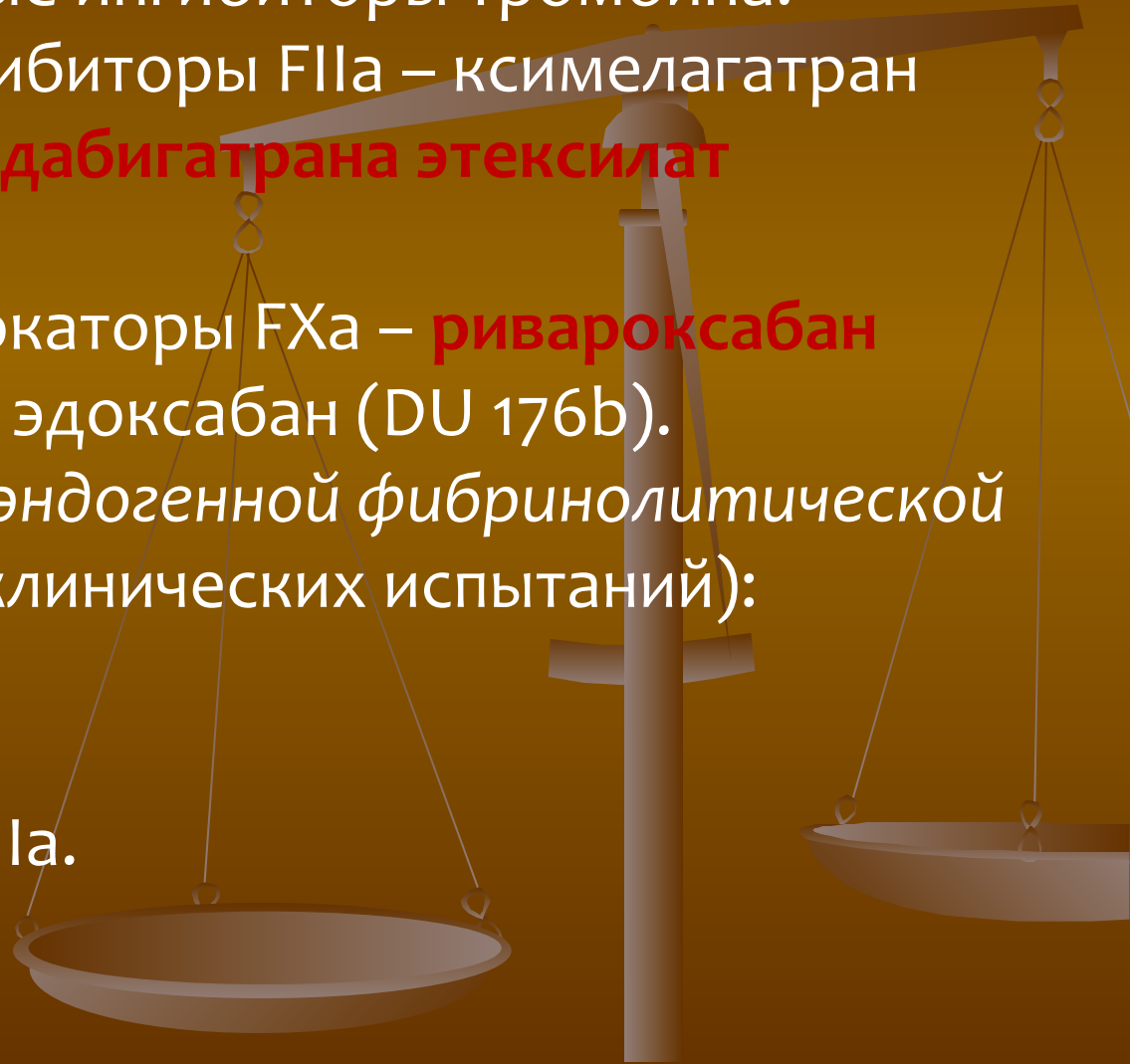
Группа «ксабанов», блокаторы FXa – **ривароксабан (Ксарелто),** апиксабан, эдоксабан (DU 176b).

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: инактивация 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 инактивация остеокластов, более редкое возникновение остеопороза на фоне лечения.

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

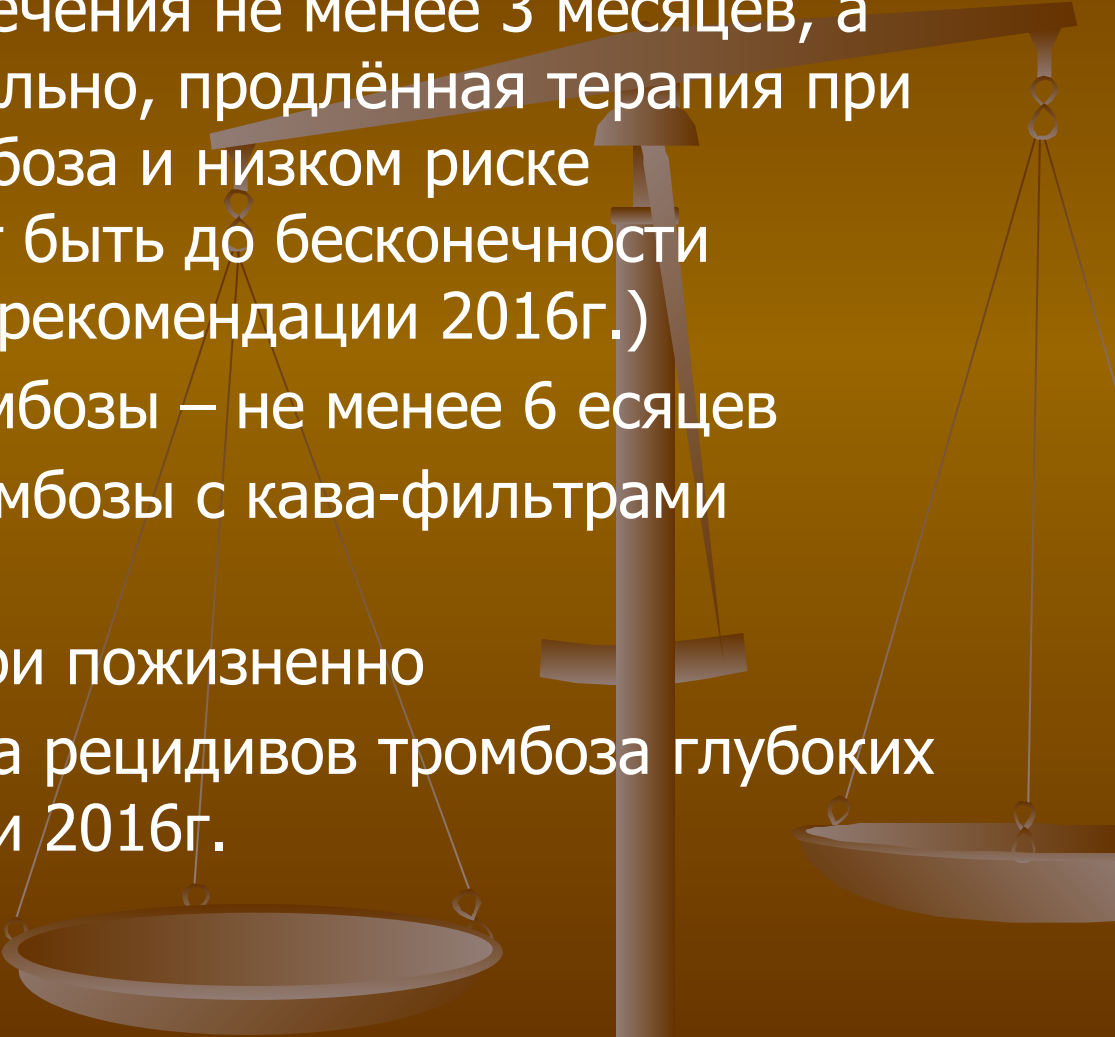
Свойства	НГ	НМГ	Фондапаринукс
Связывает антитромбин	Да	Да	Да
Ингибирует тромбин	Да	Слабо	Нет
Ингибирует фактор Ха	Да	Да	Да
Инактивирует связанный с тромбоцитами фактор Ха	Нет	Да	Да
Высвобождает ингибитор ТФ	Да	Да	Нет
Период полувыведения	90 минут	3–4 часа	13–21 час

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 CHADS<sub>2</sub> 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*
<b>Ингибиторы тромбоцитов</b>		
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
<b>Антикоагулянты</b>		
Варфарин	3–5 дней (МНО $\leq 1,5$ )**	В ночь после операции
НГ	2 часа (АЧТВ $\leq 40$ 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
<b>Лекарственные травы</b>		
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)

**H<sub>2</sub>-блокаторы**

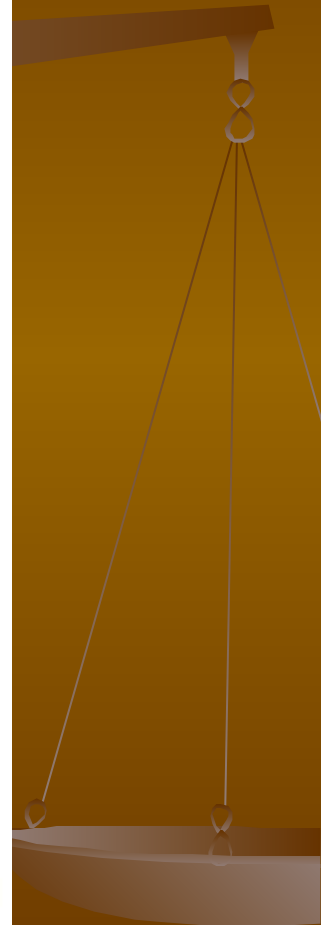
- Циметидин
- Омепразол

**Лекарственные травы**

- Чеснок
- Гинкго
- Женьшень
- Дягиль
- Папайя

**Другие препараты**

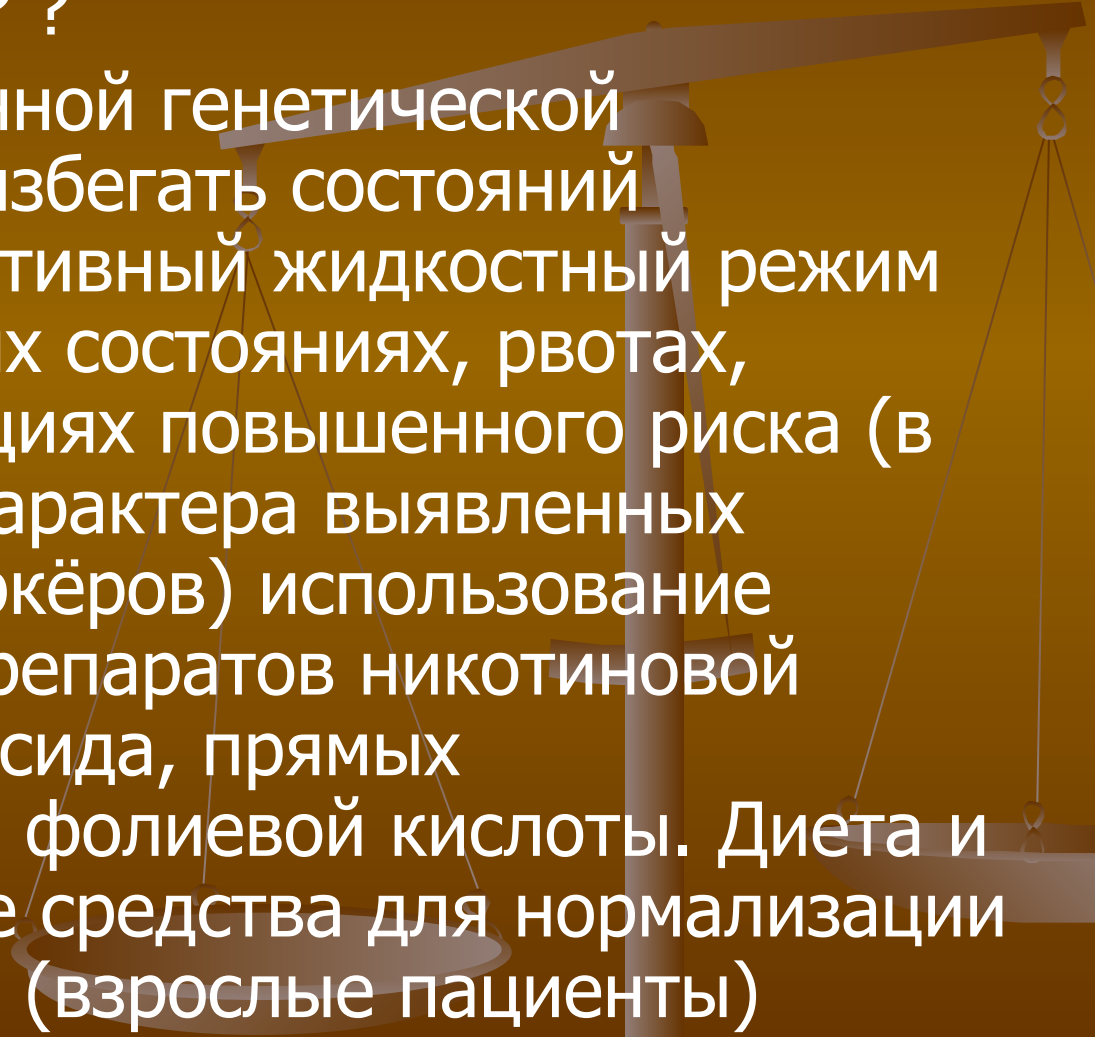
- Статины (напр., симвастатин)
- Сертралин
- Тамоксифен
- Тиреоидные гормоны
- Тиклопидин
- Витамин Е



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

# Рекомендации по диспансерному наблюдению детей с тромбофилиями.

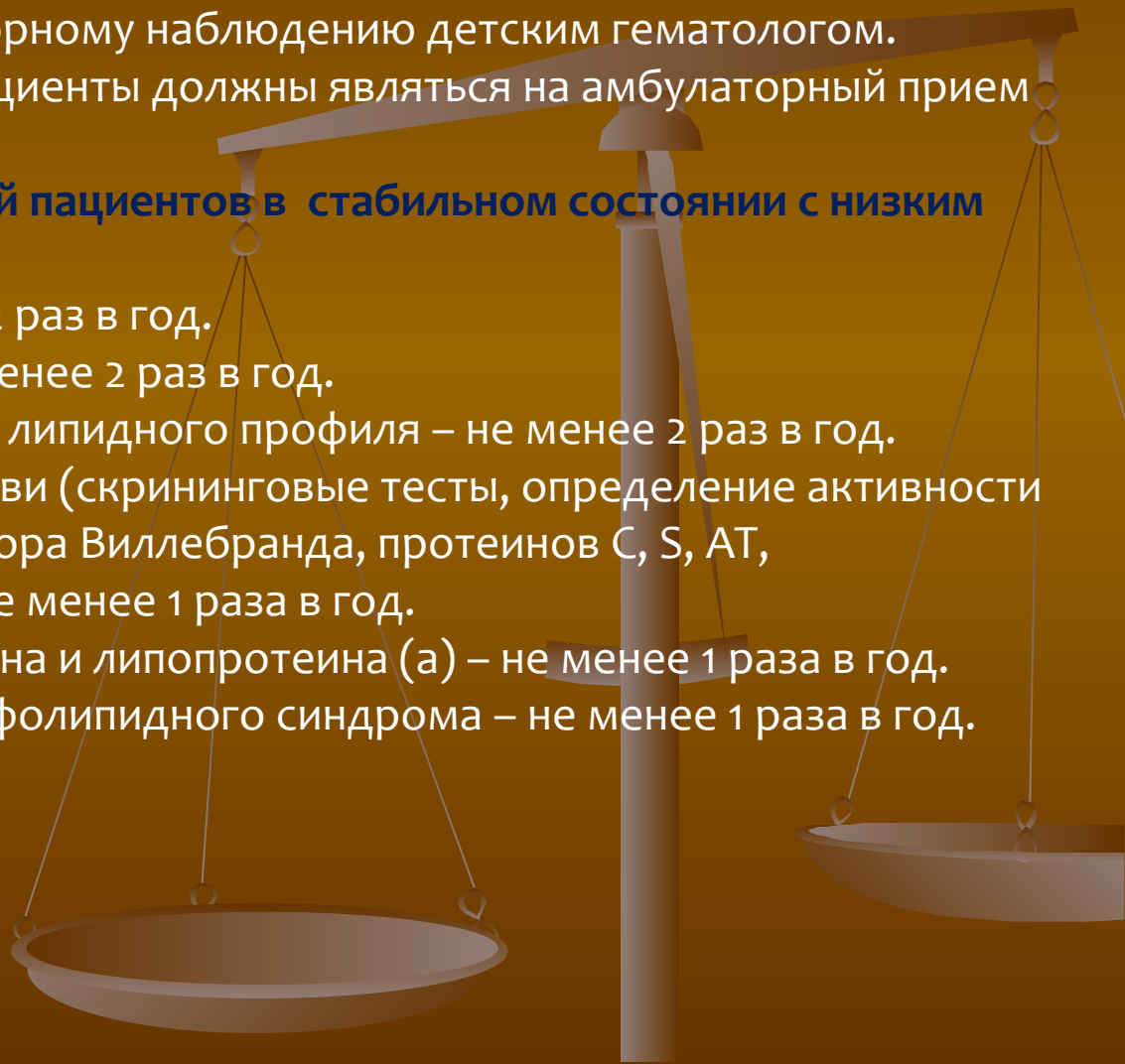
- Кто наблюдает? ? ?
  - При подтверждённой генетической отягощённости: избегать состояний дегидратации, активный жидкостный режим при лихорадочных состояниях, рвотах, поносах; в ситуациях повышенного риска (в зависимости от характера выявленных генетических маркёров) использование дезагрегантов, препаратов 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.



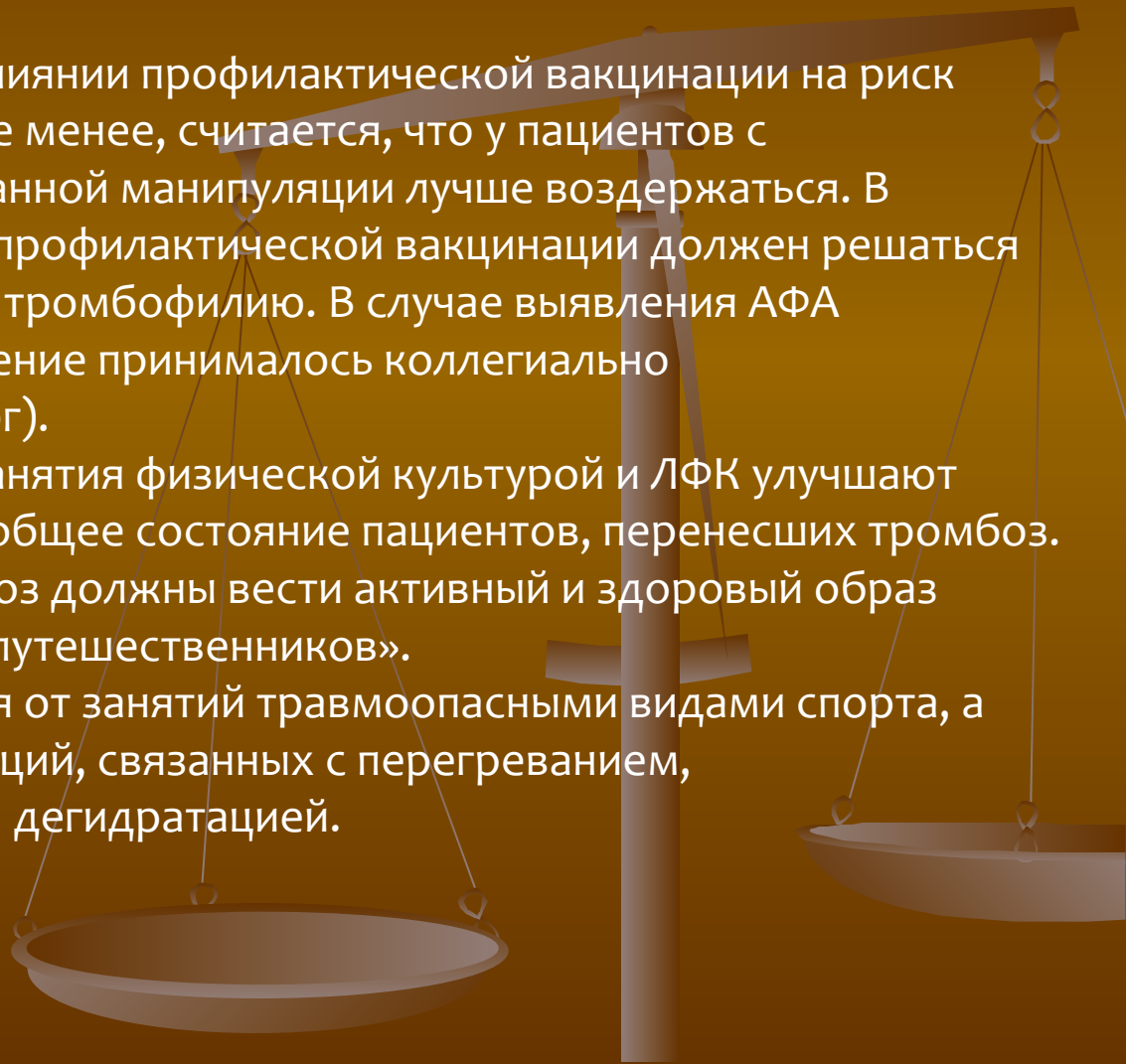
# Наблюдение пациентов , перенесших венозный тромбоз (Уровень 3). «Посттромботическая диспансеризация» - продолжение

- 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
- 