

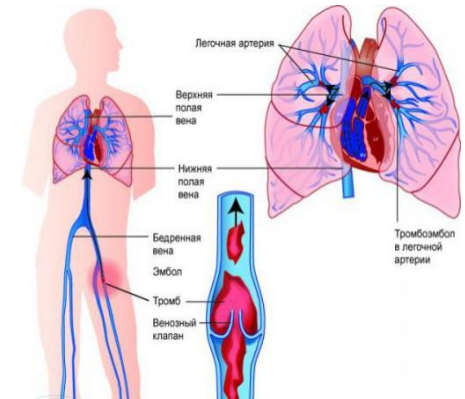
# Протеин S жетіспеушілігі

## Тұқымқуалаушылық гипергомоцистеинемия

- протеин S екі түрде кездеседі- бос және байланысқан;
- бос түрі- белсенді антикоагулянт, протеин C кофакторы;
- толық емес пенентранттылығы бар аутосомды-доминантты типті тұқымқуалаушылық;
- гомозиготты тасымалдаушылық көрсетілмеген;
- рецидивирлеуші венозды тромбоздар және тромбоэмболиялар;
- тура емес антикоагулянттармен емдеу кезінде тері некрозы кездеседі;
  
- метилтетрагидрофолатредуктаза немесе цистатион-b-синтетаза дефекті;
- эндотелийге тура және жанама әсер етуіне байланысты, тромбомобулин және протеин C белсенділігінің төмендеуі, тіндік тромбопластин көлемінің жоғарлауы байқалады;
- тромбоциттер агрегациясының жоғарлауы;
- атеросклероздың ерте дамуы, артериялық және венозды тромбоздар;

# Тромбофилияның клиникалық көріністері

- Беткей веналар тромбоздары
  - a) Жедел тромбоз (температура, ауырсыну, тері асты май қабатының тығыздалуы, тері қызаруы, тығыз түйіннің пайда болуы);
  - b) Жеделдеу тромбоз;
  - c) Рецидивирлеуші тромбоз;
- Терең веналар тромбозы (ауырсыну, цианоз, аяқтардың ісінуі, трофикалық бұзылыстар, флегмоналар, ӨАТЭ);
- ӨАТЭ (тыныштық кезіндегі себепсіз ендігу, кеуде қуысында ауырсыну, жөтел, қан түкіру, дене температурасының жоғарлауы, АҚҚ түсуі, коллапс, церебральды бұзылыстар);
- Артериялық тромбоздар (ауырсыну, симптомдар локализацияға байланысты);
- Ишемия I дәрежесі: аяқтардың ұюы, суық болуы, парестезиялар, ауырсыну;
- Ишемия II дәрежесі: сезімталдықтың бұзылуы, буындардағы белсенді қозғалыстардың бұзылуы;
- Ишемия III дәрежесі: субфасциальды ісіну, гангрена;



## Диагностика

Анализдер		Көрсеткіштері
Клиникалық анализі	қан	Гемоглобин, гемокрит, эритроцит және тромбоциттер көлемі
Биохимиялық анализі	қан	С-реактивті белок, липопротеин деңгейі, гомоцистеин мөлшері, қызыл жегі антикоагулянты
Коагулограмма		АЧТВ (30-42 сек), МНО (0,8-1,3), ПТИ (80-100%), ПТВ (11-15 сек Квик бойынша), АВР (81-127 сек), ТВ (14-18 сек), РФМК (0,355-0,479 ЕД), Д-димер (0,2-0,5 мкм/мл), фибриноген (2-4 г/л), VIII, XI, XII факторлар белсенділігі, Виллебранд факторының антиген және мультимерлік құрамы
Иммуноферментті анализ		АТШ, С протеин белсенділігі, V Leiden факторы және белсендірілген С протеинге резистенттілігін зерттеу, плазминоген белсенділігі, плазминоген белсендіргішінің ингибиторы, гепарин II кофакторы
Иммунологиялық әдіс		Жалпы және бос протеин S антигені
Серологиялық әдіс		Антикардиолипидік антидене
Молекулярлы-генетикалық (ПЦР)	әдіс	G20210A протромбин генінің полиморфизмі МТГФР Т677Т генінің полиморфизмі

## Тромбофилияның кейбір формалары кезіндегі гемостаз коррекциясы

Белсендірілген С протеинге Va резистенттілігі кезінде, протеин С және S, АТ III, XII факторының жетіспеушілігі кезінде, тромбогенді дисфибриногемиялар кезінде	<u>Жедел кезеңде</u> артериялық немесе веналық тромбоз және ӨАТЭ кезінде СЗП трансфузиясы: 800 – 1000 мл/тәу.
Белсендірілген С протеинге Va резистенттілігі кезінде, протеин С және S жетіспеушілігі кезінде	<u>Жеделдеу кезеңде</u> сулодексид және антиагреганттармен терапия: сулодексид ішке 250 мг/2 рет тәулігіне, ұзақтылығы 2-3 ай + ацетилсалицил қышқылы ішке тамақтан кейін 75-150 мг/тәу. немесе клопидогрел (плавикс) ішке 37,5 мг/тәу. (1/2 табл) ұзақ уақыт
протеин С жетіспеушілігі кезінде	<u>Жедел кезеңде:</u> Дротрекогин альфа (рекомбинантты белсендірілген протеин С) көктамырға 24 мкг/кг/сағ. жылдамдығымен, ұзақтылығы 96 сағат.
Белсендірілген С протеинге Va резистенттілігі кезінде, протеин С және S жетіспеушілігі кезінде	<u>Жеделдеу кезеңде</u> сулодексид және антиагреганттармен терапия: сулодексид ішке 250 мг/2 рет тәулігіне, ұзақтылығы 2-3 ай + ацетилсалицил қышқылы ішке тамақтан кейін 75-150 мг/тәу. немесе клопидогрел (плавикс) ішке 37,5 мг/тәу. (1/2 табл) ұзақ уақыт

## Тромбоздар және ӨАТЭ профилактикасы

- Анамнезінде рецидивирлеуші тромбоздар – тура емес антикоагулянт: варфарин. Варфарин қабылдау алдында МНО зерттеу. Варфарин алғашқы 1-4 күндер 2,5-5 мг 0,5-1 таб. 5 күні МНО бақылау. Егер 2 төмен және 3,5 жоғары болса түзетілер енгіземіз. Мөлшерден тыс қабылдау кезінде: варфаринды алып тастау немесе К дәруменін енгізу-Викасол: ересектерге ішке қабылдау кезінде – 15-30 мг/тәу, бұлшықетке-10-15 мг/тәу. Балаларға 1 жасқа дейін – 2-5 мг/тәу, 2 жасқа дейін – 6 мг/тәу, 3-4 жасқа – 8 мг/тәу, 5-9 жасқа – 10 мг/тәу, 10-14 жасқа – 15 мг/тәу. Қабылдау жиілігі-2-3 рет/тәу. Ем ұзақтылығын науқасқа байланысты тағайындайды. Максимальды доза: ересектерге ішке қабылдау кезінде бір реттік доза -30 мг, тәуліктік – 60 мг, бұлшықетке бір реттік 30 мг. Нәрестелерге- 4 мг/тәу.
- С протеин патологиясы кезінде – сулодексид ішке 250 мг/2 рет тәлігіне, ұзақтылығы 2-3 ай.
- Микроциркуляция ақаулары кезінде – ангиопротекторлар: антистакс, детралекс, танакан, флебодиа, этамзилат.
- Гипергомоцистеинемия кезінде – қосымша ішке В6, В12, В9 дәрумендер кешені, жылына 3 рет ұзақтылығы 2 ай.
- **Тұқымқуалаушылық тромбофилия болжамы**
- антитромботикалық профилактиканың уақытылығы және адекваттылығына байланысты
- ағзалардың дисфункциясының деңгейіне байланысты
- терең веналар тромбозы ӨАТЭ мен асқынуы

# Жүре пайда болған тромбофилиялар

## Анықтамасы

Жүре пайда болған тромбофилиялар – гемокоагуляция факторларының біріншілік белсенділігімен, табиғи антикоагулянттар және фибринолитиктер салыстырмалы жетіспеушілігімен көрінетін, патологиялық жағдайларда туындайтын және әсерлігін шақыратын, медикаментозды терапия асқынуы болып табылатын клетка аралық қатынастың белсендірілуімен жүреді.

## Эпидемиология

ВОЗ бойынша (1997), осы патологиядан жыл сайын 14 млн адам қайтыс болады.

- Тромбоздар жиілігі 1 / 1000.
- Өкпе артерия тромбоэмболиясы (ТЭЛА) жылына 1 /1000 адам жер бетінде қайтыс болады.
- Артериялық тромбоздар –95% ірі ошақты ИМ (Q-инфаркты), 85% инсульттер (ишемиялық инсульт), аяқ гангрена, басқа ағзалар инфаркты (бүйрек, ішек) себебі болып табылады.

## **Классификация**

### **I. Тромбофилияның гемореологиялық формалары :**

- полицитемия және полиглобулия (гипоксиялық, дегидратациялық, лейкомиялық);
- Плазманың тұтқырлығының жоғарлауы (парапротеинемия, гиперфибрин-генемия).

### **II. Тромбофилияның тромбоцитарлық туындылары:**

- тромбоцитемия (симптоматиялық, неопластикалық)
- гиперагрегациялық формалар (атеросклероз кезіндегі тромбоциттер «тұтқырлық» синдромы, қант диабеті, гормональды контрацептивтер қабылдау кезінде)

### **III. Аутоиммунды және инфекциянды-иммунды генезды тромбофилиялар :**

- АФС (біріншілік және екіншілік);
- иммунды тромбоваскулиттер кезінде
- жүйелі иммунды аурулар кезінде (Бехчет ауруы);
- гипертрофиялық миокардиопатиялар кезінде
- инфекциянды-иммунды аурулар кезінде (созылмалы бактериялық эндокардит).

# Классификация

## IV. Ерекше формалар:

- гемолитик-уремиялық синдром
- онкотромбоздар

## V. Алмасу бұзылыстары аурулары кезіндегі тромбофилиялар:

- гипергомоцистеинемия
- қант диабеті
- семіру
- подагра
- гиперлипидемия

## VI. Тромбофилияның дәрілік формалары:

- Оральды контрацептивтер қабылдау кезінде
- Ұзақ гепаринотерапияда (тромбоцитопения, АТШ жетіспеушілігі кезіндегі тромбоз)
- Тура емес антикоагулянттармен емдеу кезінде (кумарин туындылары) – варфаринмен (протеин С жүйесіндегі ақауларда)
- Тромболитиктермен емдеу кезінде (плазминоген азаюы)
- $\alpha$ -аспарагиназамен емдеуде.



# Этиология

Жүре пайда болған тромбофилияның негізгі этиологиялық топтары	Тромбофилияны шақыратын аурулар
I. Қантамыр аурулары	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Артериялар атеросклерозы</li><li>2. Диабеттік ангиопатиялар</li><li>3. Васкулиттер</li><li>4. Тамырлық протездер. Стенттер</li></ol>
II. Қан реологиясының бұзылыстары	<ol style="list-style-type: none"><li>5. Стаз (ұзақ имобилизация, іркілген қанайналым жетіспеушілігі)</li><li>6. Қанның тұтқырлығының жоғарлауы (шынайы полицитемия, Вальденстром ауруы , жедел лейкоз).</li></ol>
III. Тромбоциттер патологиясы	<ol style="list-style-type: none"><li>7. Қант диабеті</li><li>8. Гиперлипидемия</li><li>9. Миелопролиферативті аурулар</li><li>10. Гепарин-индуцирленген тромбоцитопения</li></ol>

Жүре пайда болған тромбофилияның негізгі этиологиялық топтары	Тромбофилияны шақыратын аурулар
IV. Гемостатикалық протеиндер патологиялық өзгерістері	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Операциялық жарақат, операциядан кейінгі жағдай</li> <li>2. Қатерлі ісіктер</li> <li>3. Жүктілік</li> <li>4. Оральды контрацептив және эстроген қабылдау</li> <li>5. Нефротикалық синдром</li> </ol>
V. Антифосфолипидты синдром	
VI. ДВС- синдром	
VII. Жуан ішектің қабыну аурулары	



## Патогенез

- Тромбофилиялық жағдай қабыну кезінде дамиды, ағзада гемостатикалық белсенді факторлар мөлшері жоғарлаған кезде. Локальды қабынудың асқынуы болып жергілікті тромбоз, ал егер процесс септикалық түрде, гемоциркуляцияға бактериялық эндотоксин тарайтын болса, бұл кезде тамырішілік қан ұю дамиды.
- Метаболикалық синдром кезінде протромботикалық статус дамиды: оттегінің белсенді формалары, дислипидемия және липидтердің ашыған тұтығу өнімдері жиналады, жүйелі қабыну реакциясының факторлары, гиперинсулинемия және гипергликемия, спецификалық факторлар – адипоциттер, протромботикалық факторлар негізі болып табылады, ангиотензин II және ангиотензина I рецепторы: вазоконстрикторлар және протромботикалық модуляторлар. Бір жағынан эндотелий дисфункциясына әкелетін, екінші жағынан– тромбоциттер агрегациясының белсенділігіне және гемокоагуляциясын шақырады.

## Патогенез

- Қатерлі ісік кезінде науқастарда тромбофилия патогенезі жалпы факторларды, ол ісікке ағзаның беретін жауабы (қабыну, жедел фазалы реакция, диспротеинемия, ошақты некроздар, гемодинамикалық бұзылыстар), және ісіктің клеткаларымен шартталған спецификалық факторыларды байланыстырады. Ісік клеткасы тромбоциттермен немесе коагуляция жүйесі және фибринолизбен байланысып коагуляцияны шақырып, тромбин тудырады немесе стимулируя моноклеарлы клеткаларды белсендіріп, әртүрлі прокоагулянттар синтезін күшейтеді. Химиотерапия фибринолиз баяулауының және табиғи антикоагулянттар концентрациясының төмендеуі арқасында тромбоздар пайда болуын шақыра алады.

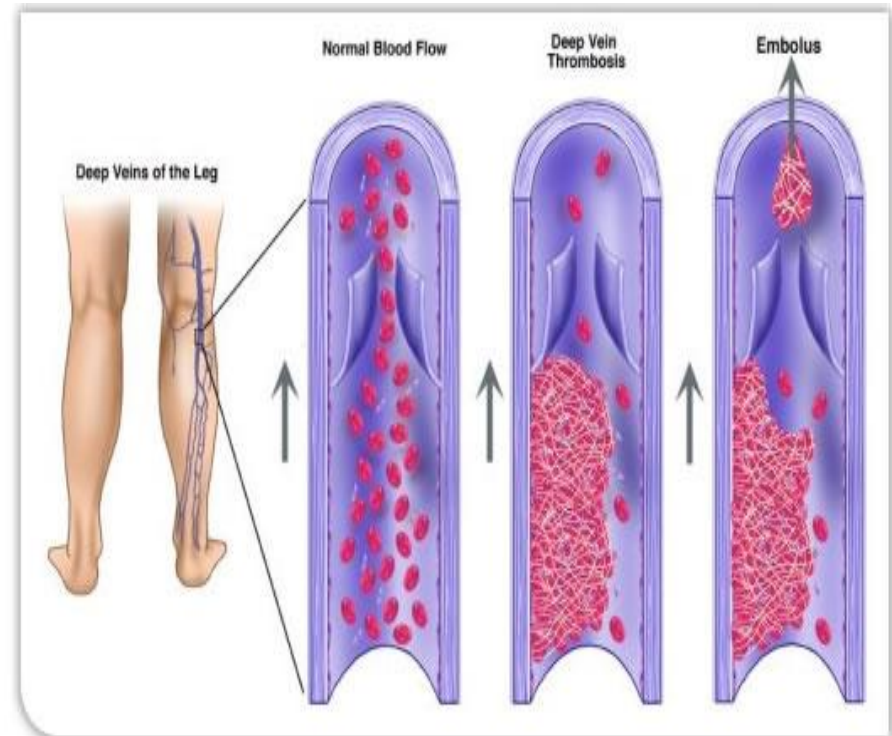
- **Клиникалық көрінісі**

## Веналық тромбоздар

Тромбтар көп жағдайда жарақат болған жерлерде, ірі веналар қуыстарында немесе аяқ веналарының клапандарының қалталарының қиылысу нүктелерінде пайда болады.

Аяқтың терең венасының тромбозын шақырады:

- ісіну
- қызу сезімі
- қызару
- ауырсыну
- беткей веналардың томпаюы
- веналық коллатеральдың кеңеюі

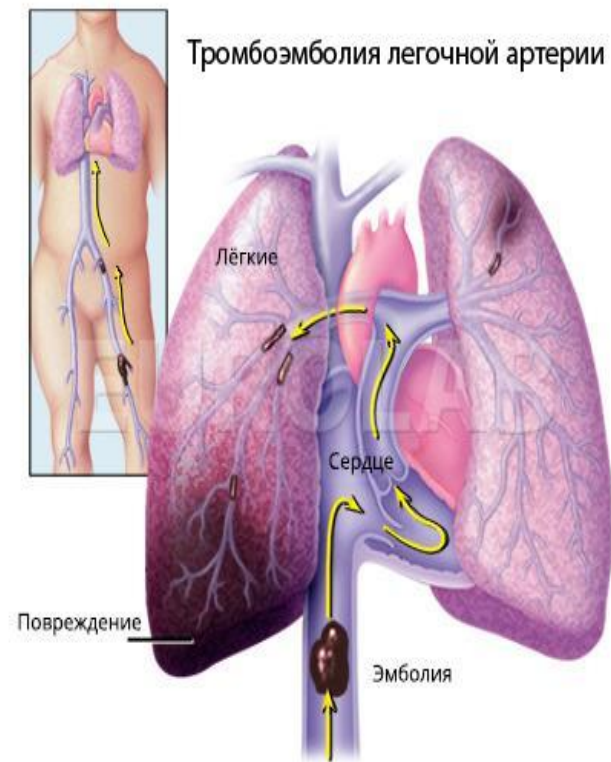


# Клиникалық көрінісі

## Артериялық тромбоздар:

### 1. Өкпе артериясының тромбоэмболиясы

- инспираторлы типті «тыныш» елтігу, жиілігі минутына 24 рет немесе одан көп, тахикардия минутына 90 соққыдан жиі.
- тері жабындыларының сұр түсті бозаруы
- бет, мойын және дененің жоғары бөлігінің цианозы.
- кеуде артында ауырсыну
- мойын веналарының томпаюы, эпигастриде байқалатын патологиялық пульсация. Аорта нүктесінде II тон екпінмен естіледі.
- қан түкіру
- церебральды бұзылыстар (естен тану, ұстамалар, кома)



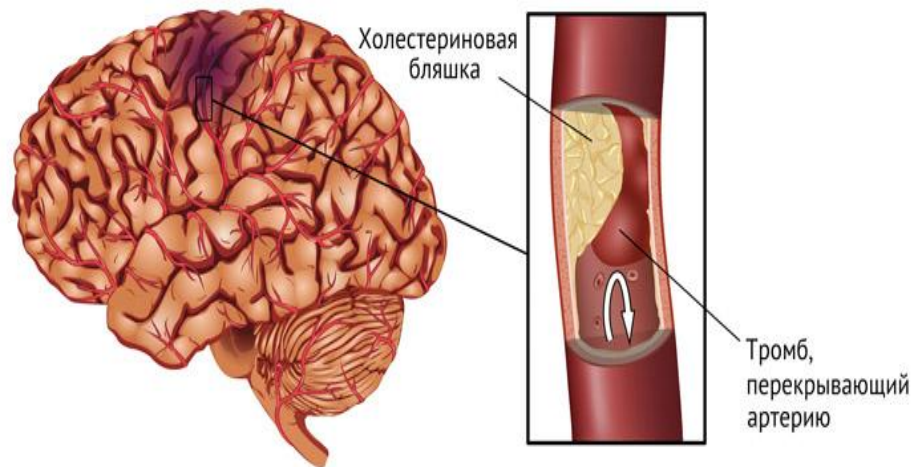
# Клиническая картина

## Артериальды тромбоздар:

### 2. Ишемиялық инсульт

- науқас дұрыс күле алмайды. Күлкісі асимметриялы, ерін бұрыштары төмен түскен.
- дұрыс сөйлей алмайды, сөзі түсініксіз және баяу.
- зақымданған жақта аяқ-қолдарында әлсіздік.
- қолдарын бірдей көтере алмайды.
- сөйлеу бұзылысы
- себепсіз бастың қатты ауырсынуы
- аяқ-қолдардың қозғалысының бұзылыстары
- кенет бас айналу
- естен тану
- ұстама, кома

### Ишемический инсульт



# Диагностика

Анализдер		Көрсеткіштері
<b>Клиникалық анализі</b>	<b>қан</b>	Гемоглобин, гемокрит, эритроцит және тромбоциттер көлемі
<b>Биохимиялық анализі</b>	<b>қан</b>	С-реактивті белок, липопротеин деңгейі, гомоцистеин мөлшері, қызыл жегі антикоагулянты
<b>Коагулограмма</b>		АЧТВ (30-42 сек), МНО (0,8-1,3), ПТИ (80-100%), ПТВ (11-15 сек Квик бойынша), АВР (81-127 сек), ТВ (14-18 сек), РФМК (0,355-0,479 ЕД), Д-димер (0,2-0,5 мкм/мл), фибриноген (2-4 г/л), VIII, XI, XII факторлар белсенділігі, Виллебранд факторының антиген және мультимерлік құрамы
<b>Иммуноферментті анализ</b>		АТШ, С протеин белсенділігі, V Leiden факторы және белсендірілген С протеинге резистенттілігін зерттеу, плазминоген белсенділігі, плазминоген белсендіргішінің ингибиторы, гепарин II кофакторы
<b>Иммунологиялық әдіс</b>		Жалпы және бос протеин S антигені
<b>Серологиялық әдіс</b>		Антикардиолипидік антидене
<b>Молекулярлы-генетикалық (ПЦР)</b>	<b>әдіс</b>	G20210A протромбин генінің полиморфизмі МТГФР Т677Т генінің полиморфизмі



# Лечение

Фракцияланбаған гепарин.	Науқастың дене салмағын 450 ЕД көбейтеді, препарат инъекциясы санына бөледі. Инъекций саны – 8 (жиілігі 3 сағат сайын), бастапқы доза орташа дене салмағы кезінде 1000 ЕД/сағ. Жылдам антикоагулянтты әсер үшін көктамырға 5000 ЕД гепарин енгізу керек.
Төмен молекулалы гепариндер.	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Фраксипарин - 12 сағат сайын 0,4 мл, тері астына</li><li>2. Эноксопарин профилактика: 20-40 мг 1 рет тәулігіне емі: 1 мг/кг 2 рет тәулігіне</li><li>3. НФГ: профилактика 5000 ед 2-3 рет тәулігіне емі: 50 ед /кг 1 рет тәулігіне</li></ol>
Тура емес антикоагулянттар.	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Варфарин: 1 тәулік – 30 мг, 2 тәулік– 15-20 мг, 3 тәулік (бақылаудан кейін) – қолдау дозасы , 5 -10 мг күнделікті.</li><li>2. Синкумар 10-20 мг/тәу. Бақылау МНО 2,5-3,5. Шамадан тыс қолдану кезінде: варфаринды алып тастау, К дәрумен енгізу.</li></ol>
Антиагреганттар.	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Ацетилсалицил қышқылы 1 рет тәулігіне: 100 немесе 300 мг</li><li>2. Тиклопидин 0,25 г (250мг) 1 таблетка 2 рет тәулігіне тамақтану кезінде</li></ol>

# Антифосфолипидты синдром.

Хьюза синдромы (Hughes)

## Анықтамасы

Антифосфолипидты синдром (АФС) — симптомокомплекс, өзіне рецидивирлеуші веналық және артериялық тромбоздарды, әртүрлі акушерлік патологияның формаларын, тромбоцитопенияны, әртүрлі неврологиялық, жүрек-қантамыр, гематологиялық және басқа бұзылыстарды байланыстыратын, серологиялық маркерлері фосфолипидтерге (ФЛ) антиденелері (АТ), кардиолипинге (аКЛ) АТ, қызыл жегі АГ (ВА), b2-гликопротеин-1-кофактортәуелді АТ болып табылады.

## Эпидемиология

Популяцияда таралуы: АФС дені сау адамдарда 1 - 12%. Жиі әйел адамдарда біріншілік синдромда табылады— 3,5:1, екіншілік синдромда— 7,5:1.

## **Классификация**

1. Біріншілік немесе идиопатиялық АФС, 45 жасқа дейін адамдарда анықталады
2. Екіншілік (СКВ, ревматоидты артрит, склеродермия)
3. Қатерлі ісіктер
4. Медикаментозды негізделген
5. Инфекциялық аурулар
6. Бүйрек жетіспеушілігінің соңғы стадиялары
7. Өте ауыр ағым (КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ) - ауыр ағымды мультиағзалық тромбоз дамиды, СПОН, АФЛ жоғары титр фондында.

## **Классификация МКБ-10 бойынша**

- D89.9 Иммунды механизмды заөымдайтын бұзылыс, анықталмаған.

## **АФС қауіп қатер факторы**

- хирургиялық операциялар, соның ішінде кішігірім (тіс экстракциясы, жатыр кюретажы, биопсия)
- Антикоагулянттарды алып тастау
- кейбір дәрілік препараттарды қолдану (оральды контрацептивтер)
- Онкологиялық аурулар, инфекция, тромбофилияның генетикалық формалары (тромбофилияныңмультигенды формалары)

# ЭТИОЛОГИЯ

Вирусты және бактериялық инфекциялар:

- Цитомегаловирус «айқасқан әрекет»
- А топтағы  $\beta$ -гемолитикалық стрептококк инф. агентіне антидене
- *Staphylococcus aureus*  $\beta$ 2-ГП-I және КЛ
- *Haemophilus influenzae* молекулалық мимикрия
- *Neisseria gonorrhoea*

Генетикалық фактор

- АФС гиперпродукциясы және HLA (DR7, DQBj, DR4, нольдік аллель Сф) байланысы
- аФЛ гиперпродукциясы және комплемент жүйесіндегі генетикалық негізделген ақау (C4a/C4в жетіспеушілігі) байланысы
- Нүктелік мутациялар  $\beta$ 2-ГП-I