

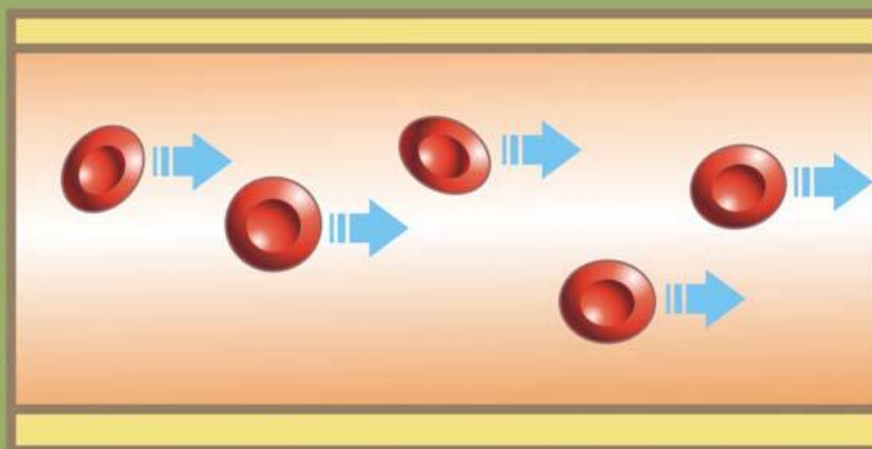


## Тромбофилические состояния, популяционная индивидуальная характеристика

**ГРЕЧАНИНА Е.Я.**  
*Украинский институт клинической  
генетики ХНМУ,  
Межобластной специализированный  
медико-генетический центр – центр  
редких (орфанных) заболеваний  
Харьков, Украина  
2019г.*

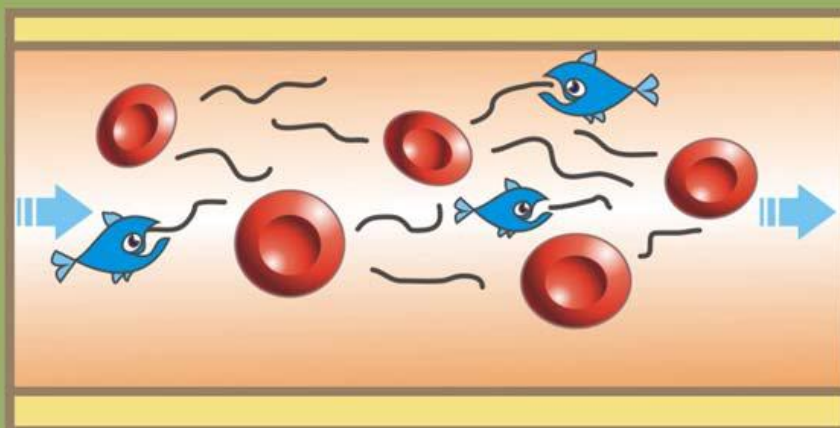
1

свободное движение эритроцитов  
обеспечивает противосвертывающая система

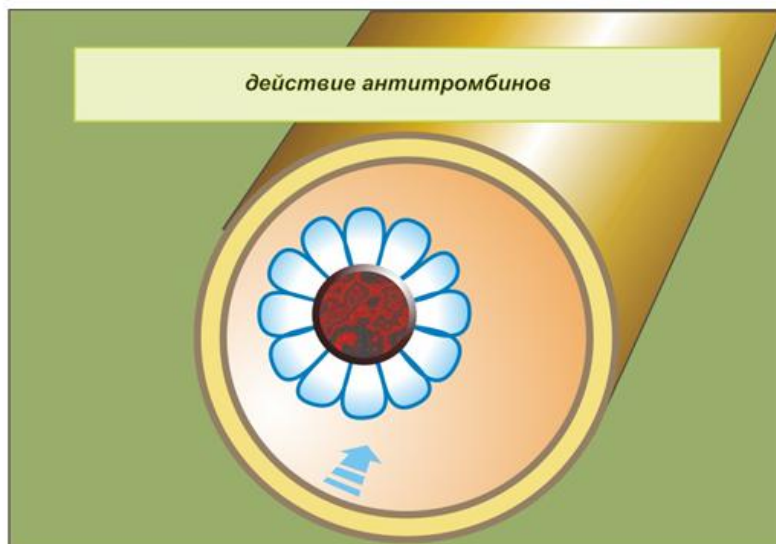


2

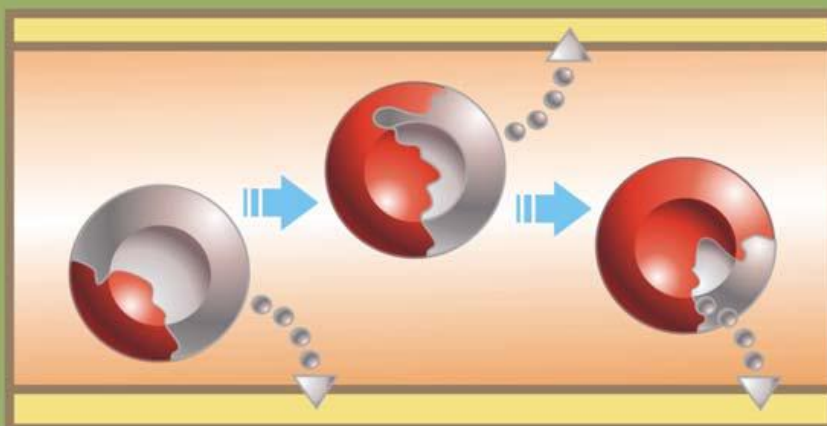
антифibrини - ингибиторы самосборки фибринов



действие антитромбинов

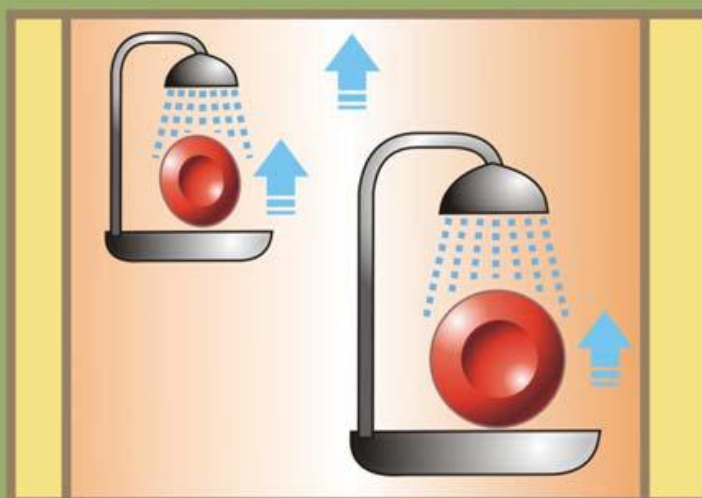


адсорбция эндотелием коагуляционных факторов



5

действие антиромбопластинов



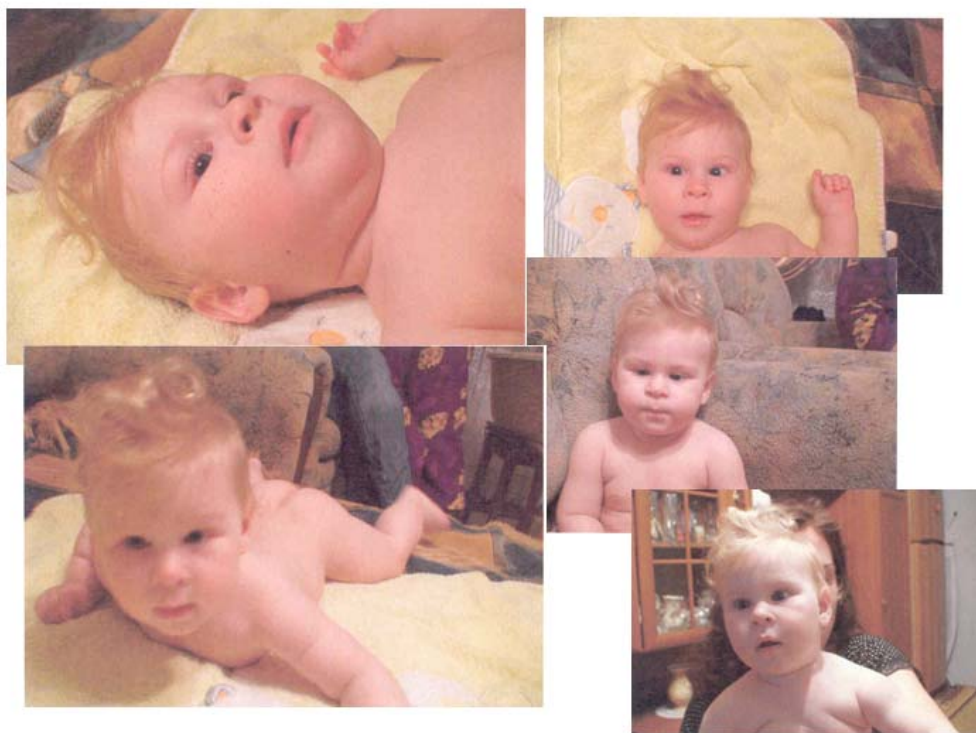


7



8





10

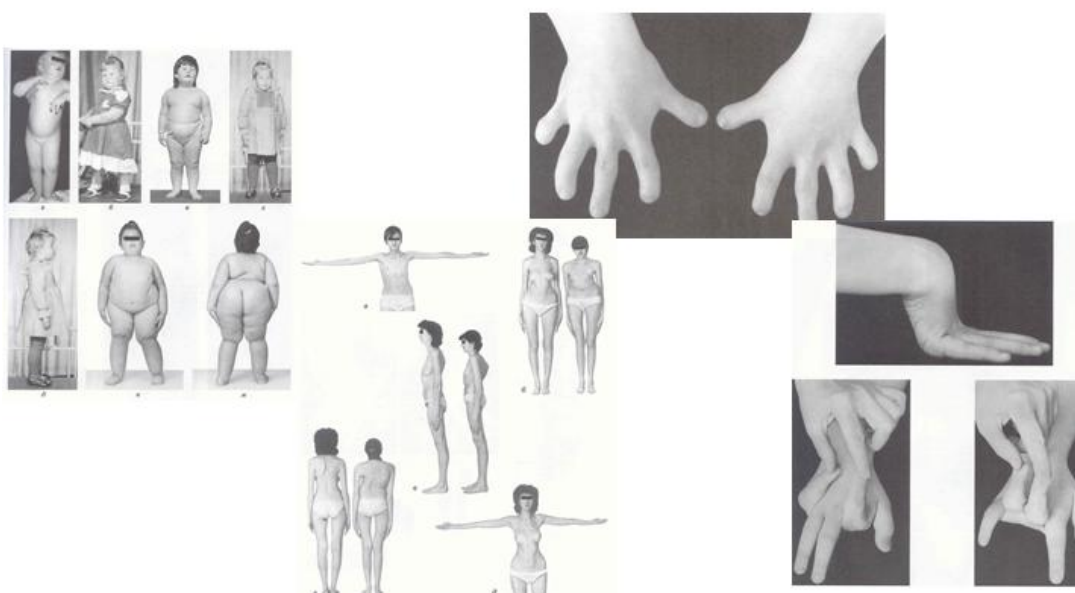
## Цель работы

- Оценить эффективность ранней пре- и постнатальной диагностики тромбофилических состояний для профилактики осложнений на протяжении жизни пациента.

11

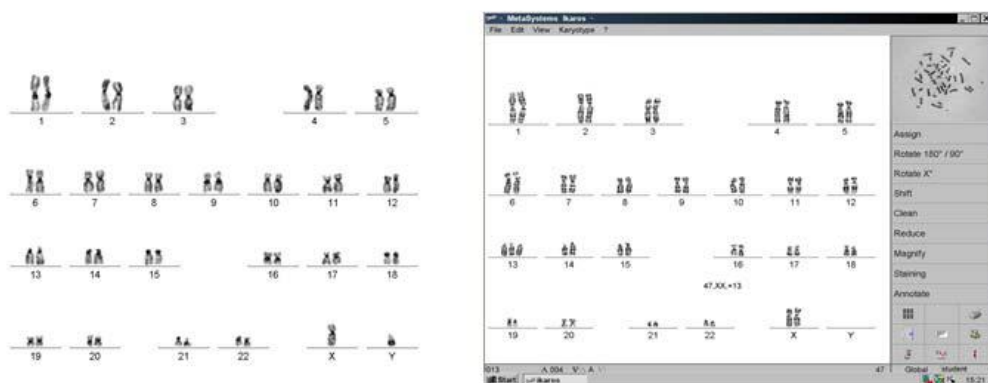
## Использованы методы:

- ✓ соматогенетическое исследование с синдромологическим анализом



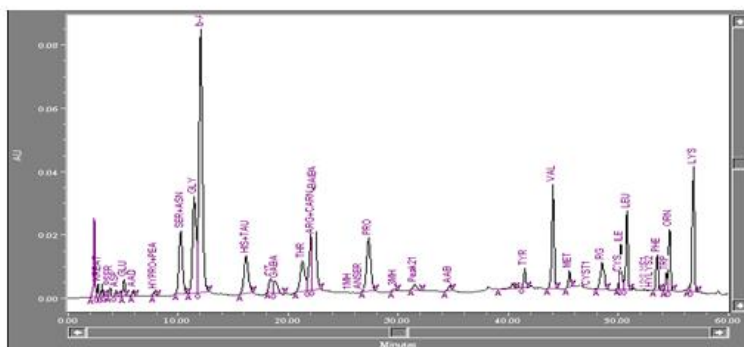
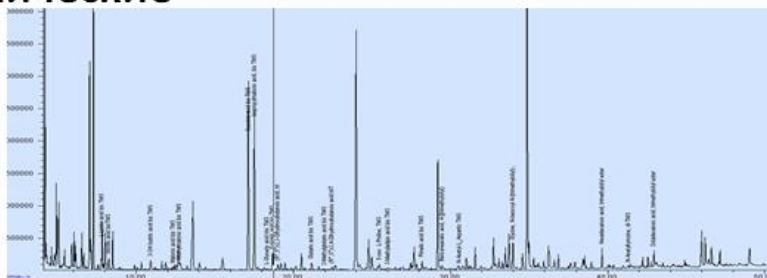
• Цитогенетические

- Культивирование лимфоцитов периферической крови



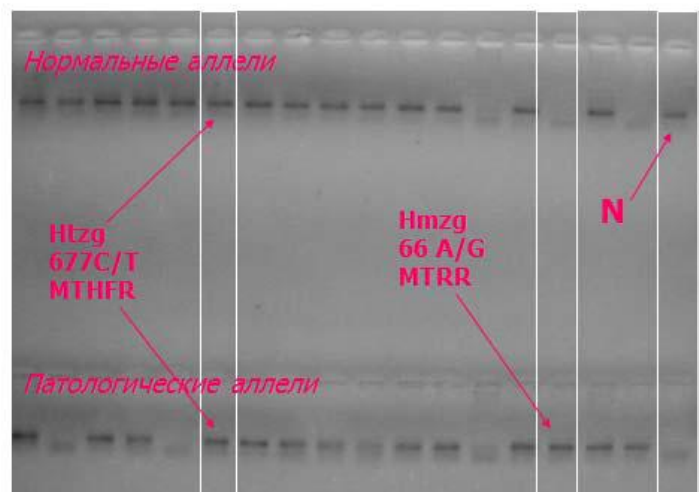
✓ биохимические

Газовая хроматография-масс-спектрометрия. Общая ионная хроматограмма органических кислот мочи



Высокоэффективная жидкостная хроматография. Профиль свободных аминокислот крови

✓ молекулярно-генетические

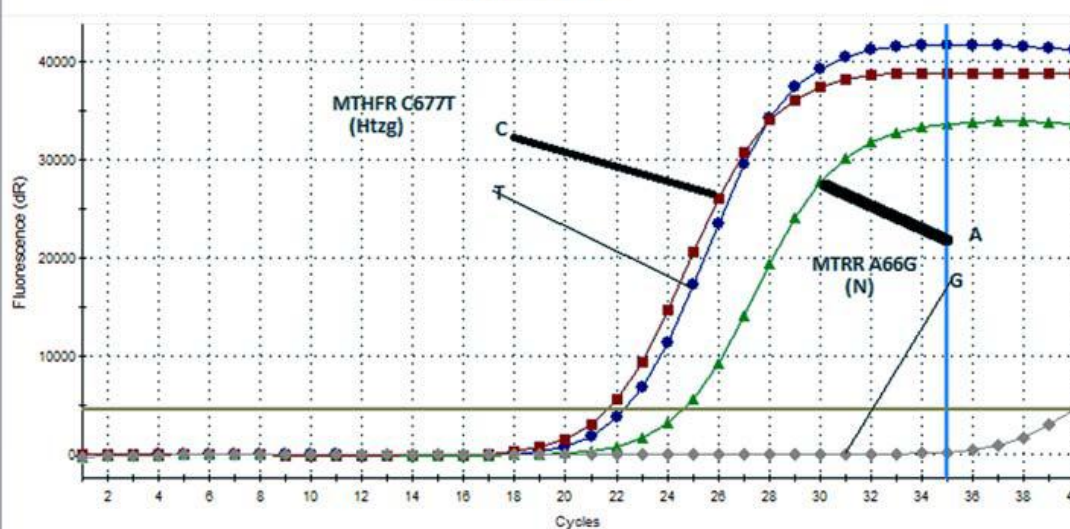


Фрагмент геля с детекцией полиморфизмов С677Т и А66G генов системы фолатного цикла.

15

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (Real Time)

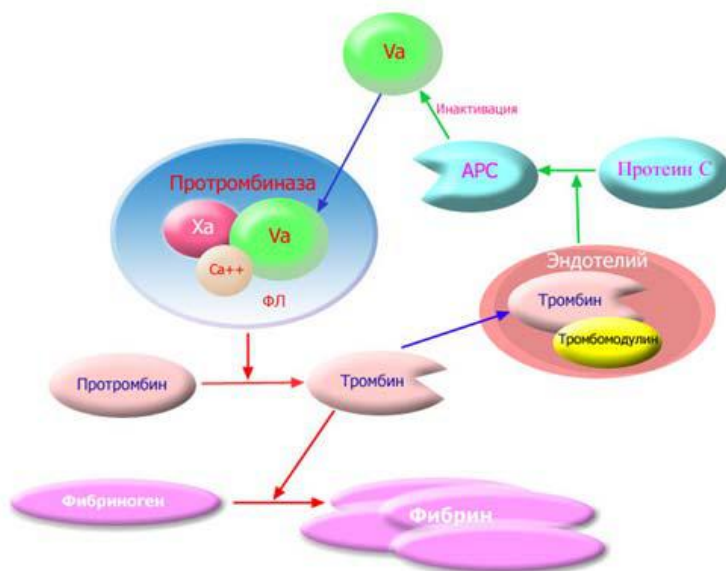
Amplification Plots



16



**Тромбофилия** - склонність к розвитку тромбов.



© Центр иммунологии и репродукции, 2001

17

## Генетические тромбофилии

**Фактор V<sub>Leiden</sub> (+/-, +/+)**

(резистентность фактора V к активированному протеину C)

**Мутация протромбина 20210 (+/-, +/+)**

Мутация в гене

метилентетрагидрофолатредуктазы (+/+)

(предрасположенность к гипергомоцистеинемии)

Мутация в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (+/+)

Мутация в гене фибриногена C10034T (+/+)

## Классификация

### **I. Точно установленные причины тромбофилии:**

1. Дефицит антитромбина III (1965 г.).
2. Дефицит протеина S (1984 г.).
3. Дефицит протеина C (1987 г.).
4. Лейденовская мутация (1993г.).

19

## Классификация

### **II. Вероятные причины тромбофилии:**

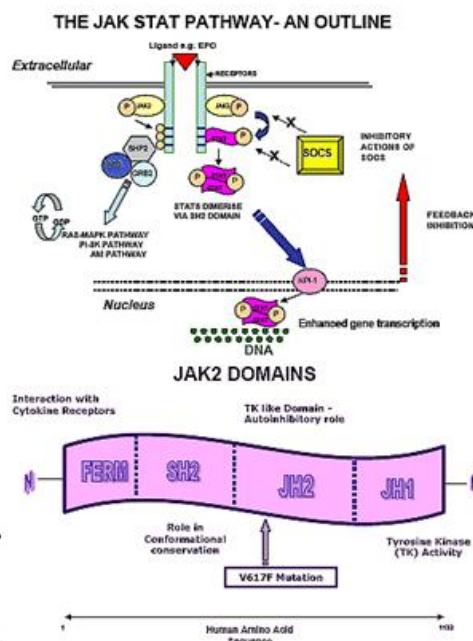
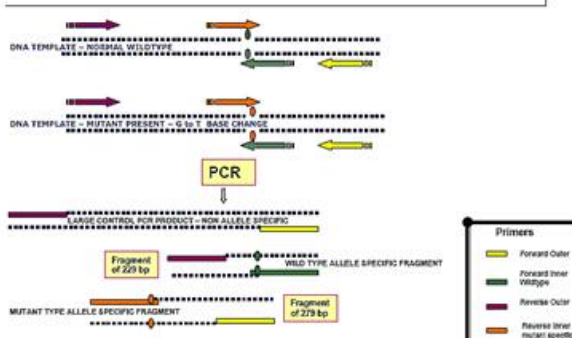
1. Дефицит плазминогена.
2. Дефицит активатора плазминогена.
3. Дефицит кофактора гепарина II.
4. Дефицит XII фактора.
5. Избыток ингибитора фибринолиза.
6. Высокий уровень гликопротеина плазмы богатого гистидином.
7. Дисфибриногенемия.
8. Гомоцистинемия.

20

### Клинический пример частого миелопролиферативного нарушения, вызванное точечной мутацией V617F в гене Janus киназы

- Хромосомная аномалия (мозаичная)
- Распространенный варикоз глубоких вен конечностей нижней трети живота
- Рецидивирующие инсульты
- Патология ЖКТ
- Гипертоническая болезнь
- Сгущение крови
- Аггезия тромбоцитов
- Тромбоцитемия
- Полицитемия

Principle of Tetra Primer ARMS™ PCR in a Heterozygote with the V617F mutation

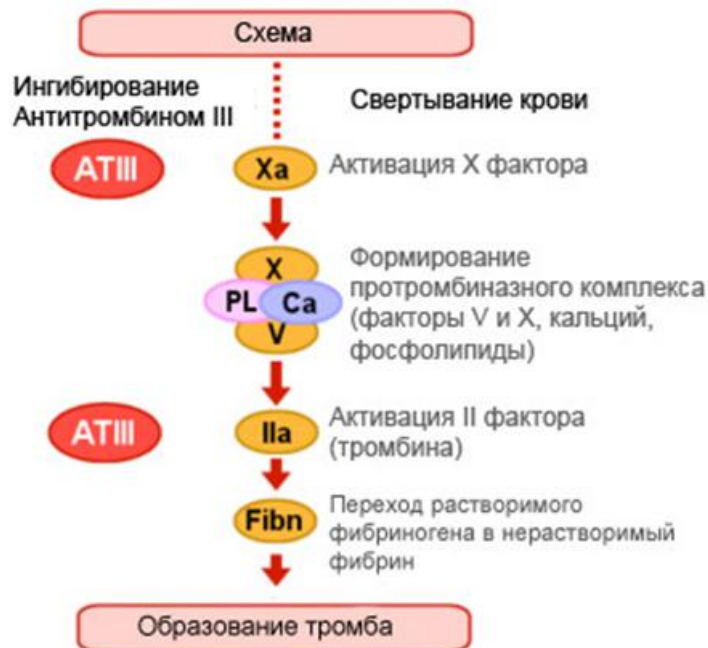


Показатель	Результат	Ед.	Диапазон нормы
<b>ПЦР</b>			
<b>ПЦР. Генетика. Тромбофилия</b>			
Ген F2-протромбин (фактор II свертывания крови)	G/G		G/G - Аллель "Нейтральный" G/A - Аллель "Риска" A/A - Аллель "Риска"
Ген F5 (фактор V свертывания крови)	G/G		G/G - Аллель "Нейтральный" G/A - Аллель "Риска" A/A - Аллель "Риска"
Ген F7 (фактор VII свертывания крови)	G/G		G/G - Аллель "Нейтральный" G/A - Аллель "Риска" A/A - Аллель "Риска"
Ген F13A1 (фактор XIII свертывания крови)	G/T		G/G - Аллель "Нейтральный" G/T - Аллель "Риска" T/T - Аллель "Риска"
Ген FGB-Фибриноген (фактор I свертывания крови)	G/A		G/G - Аллель "Нейтральный" G/A - Аллель "Риска" A/A - Аллель "Риска"
Ген Серпин1 (PAI-1)-антагонист тканевого активатора плазминогена	4G/4G		5G/5G - Аллель "Нейтральный" 5G/4G - Аллель "Риска" 4G/4G - Аллель "Риска"
Ген ITGA2-альфа2 интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену)	C/T		C/C - Аллель "Нейтральный" C/T - Аллель "Риска" T/T - Аллель "Риска"
Ген ITGB3-бета интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена)	T/T		T/T - Аллель "Нейтральный" C/T - Аллель "Риска" C/C - Аллель "Риска"

Наследственные тромбофилические (гиперкоагуляционные) состояния (Rodgers, 1999)

N	Основные группы тромбофилий	Механизм тромбоза	Тип наследования	% содержания в группе
1	Дефицит или качественный дефект основных первичных антикоагулянтов	Дефицит протеина С		
1.1	Дефицит протеина С			5-6
1.2	Дефицит протеина S			5-6
1.3	Резистентность фактора V к активированному протеину С			20-60
1.4	Дефицит тромбомодулина			5 23

Дефицит антитромбина III



24

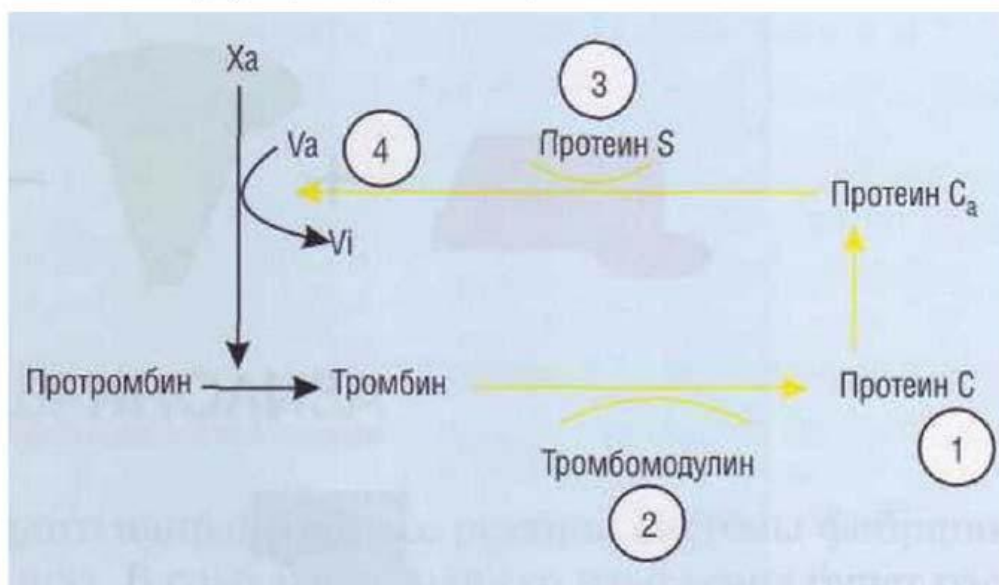


Клинические формы дефицита протеина С:

- тромбоземболии у гетерозиготных взрослых;
- неонатальная фульминантная пурпура у гомозиготных новорожденных;
- варфарин-индуцированные некрозы кожи у гетерозиготных взрослых.

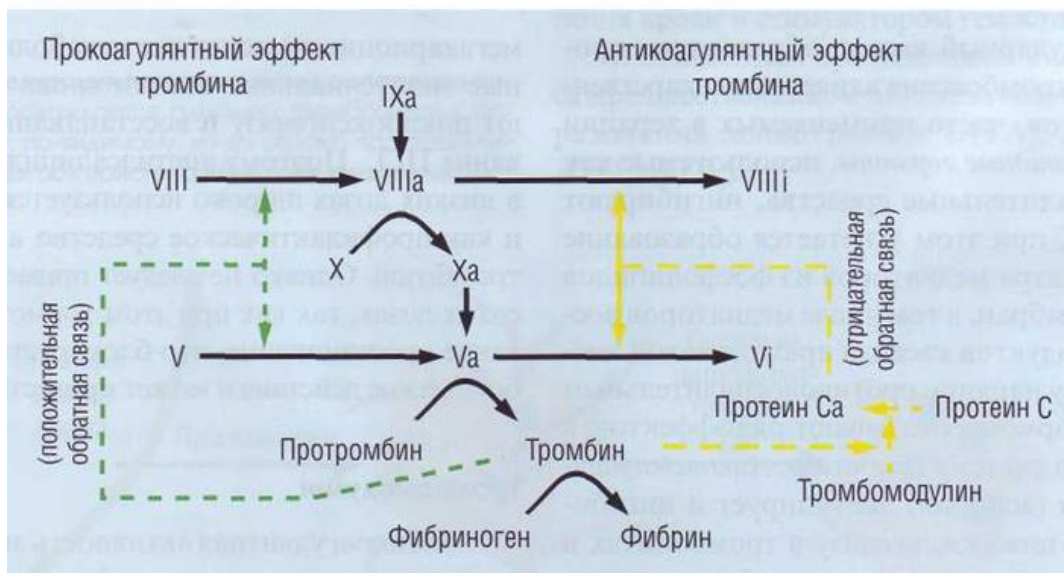
25

### Дефицит протеина S



26

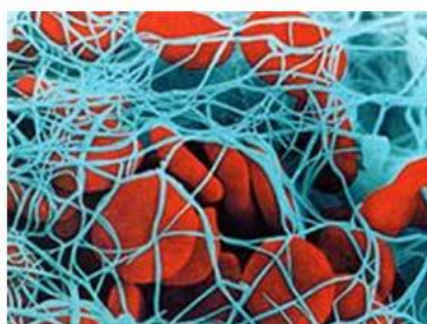
## Дефицит тромбомодулина



27

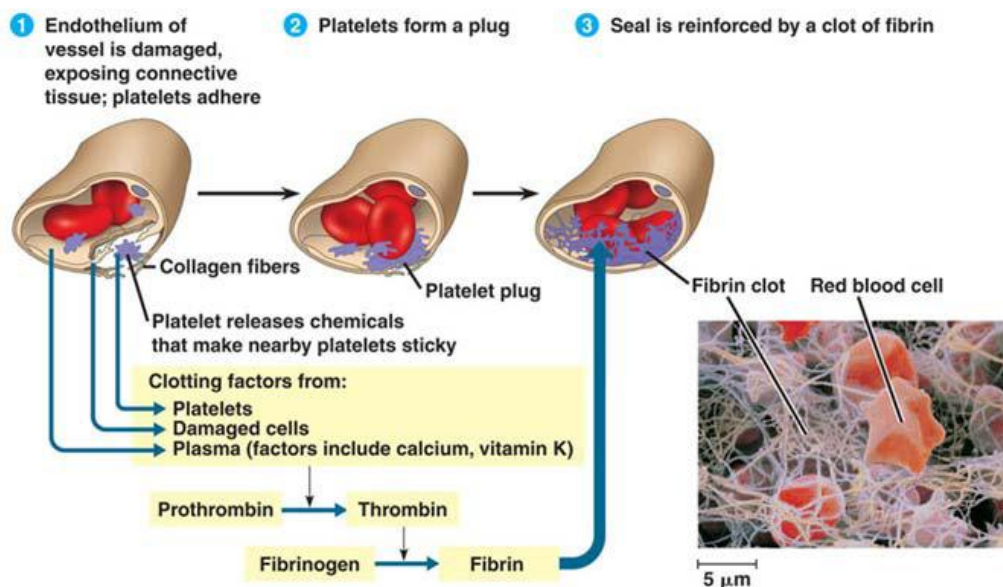
## Дефицит гепаринового кофактора II

- Гепариновый кофактор II продуцируется печенью, ингибирует тромбин в присутствии гепарина или других мукополисахаридов, но значительно слабее, чем антитромбин III.



28

## Мутація протромбіна



29

## Дисфибриногенемия

### Наследственные факторы риска флеботромбоза и ТЭЛА

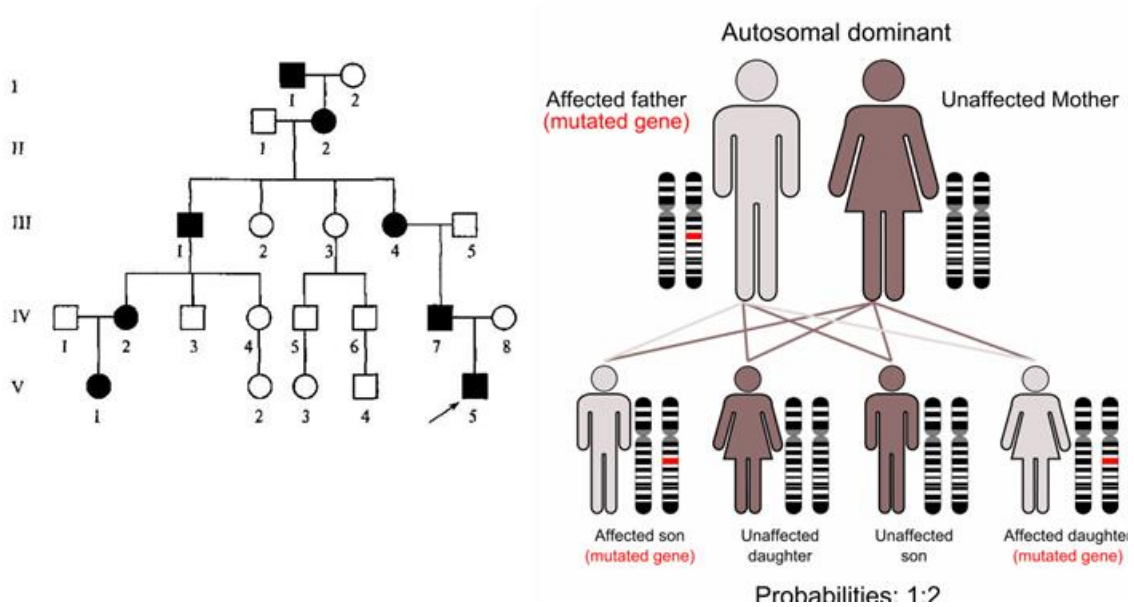
- фактор V Leiden (ARC-R);
- мутация G20210A гена протромбіна (фактор II)
- мутация c667T гена метилентетрагідрофолат редуктазы;
- дефіцит протеїна C;
- дефіцит протеїна S;
- дефіцит антитромбіна III;
- дисфибриногенемия;
- гіпергомоцистеїнемия;
- підвищення рівня факторів VIII, IX, XI.

MySharèd

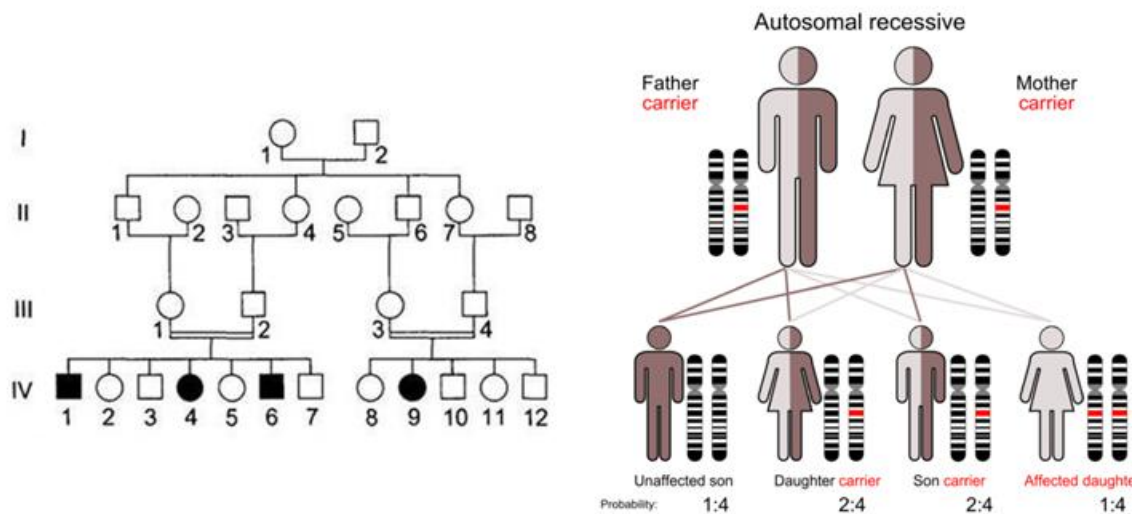
30

Діагностика вроджених (первичних) тромбофілічних состояний

Аутосомно-домінантний тип наслідування :



Аутосомно-рецесивний тип наслідування





Этапы диагностики наследственной тромбофилической болезни:

- I этап: исключение приобретенных тромбофилий;  
определение наличия в крови волчаночного антикоагулянта.
- II этап: определение содержания в крови:  
антитромбина III  
протеина C  
протеина S

33

Этапы диагностики наследственной тромбофилической болезни:

- III этап: определение содержания в крови плазминогена;  
исключение дисфибриногенемии.
- IV этап: определение активности в крови тканевого активатора плазминогена и ингибитора активности плазминогена.
- V этап: определение активности кофактора II гепарина.

34

*Причины вторичных тромбофилий (Окороков А.Н., 2001)*

N	Основные этиологические группы приобретенных тромбофилий	Заболевания и состояния, вызывающие развитие тромбофилий
I	Заболевания сосудов	Атеросклероз артерий 1. Диабетические ангиопатии 2. Васкулиты 3. Сосудистые протезы, стенты
II	Нарушение реологии крови	1. Стаз крови (длительная иммобилизация, застойная недостаточность кровообращения) 2. Повышенная вязкость крови (истинная полицитемия, болезнь Вальденстрема, острый лейкоз, серповидно-клеточная анемия)
III	Патология тромбоцитов	1.Сахарный диабет 2.Гиперлипидемии 3.Миелопролиферативные заболевания 4.Пароксизмальная ночная гемоглобинурия 5.Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

*Причины вторичных тромбофилий (Окороков А.Н., 2001)*

N	Основные этиологические группы приобретенных тромбофилий	Заболевания и состояния, вызывающие развитие тромбофилий
IV	Патологические изменения со стороны гемостатических протеинов	1.Операционная травма, послеоперационное состояние 2.Злокачественные новообразования 3.Беременность 4.Прием оральных контрацептивов и эстрогенов 5.Нефротический синдром
V	Антифосфолипидный синдром	
VI	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	
VII	Воспалительные заболевания толстой кишки	

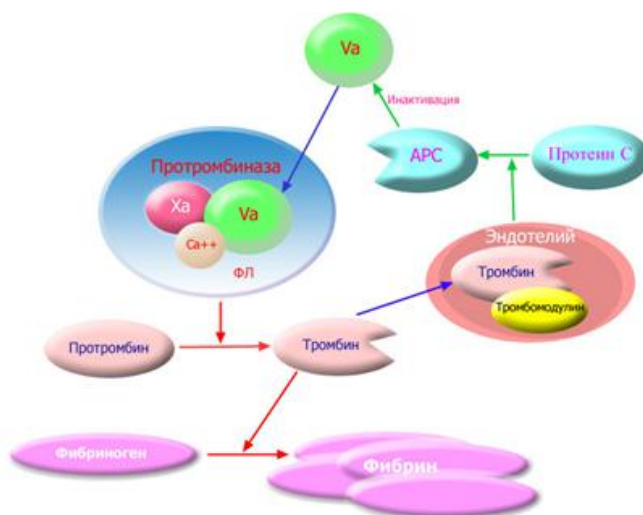
36

## Лейденская мутация

G1691A (гуанин на аденин)

Arg506Gln (аргинин на глутамин)

R506Q (R-однобуквенное обозначение аргинина, Q -  
однобуквенное обозначение глутамина)



37

У носителя Лейденской мутации тромбозы развиваются при:

- **Беременности,**
- **Приеме гормональных контрацептивов,**
- **Повышении уровня гомоцистеина,**
- **Мутации MTHFR и гена протромбина,**
- **Наличии антифосфолипидных антител**

38

## Лейденская мутация и беременность

- Невынашивание беременности на ранних сроках
- Отставание в развитии плода
- Поздний гестоз
- Фетоплацентарная недостаточность
- Тромбозы плаценты

39

## Профилактика осложнений

- Назначение малых доз аспирина до беременности
- Подкожные инъекции малых доз гепарина (нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов)

40

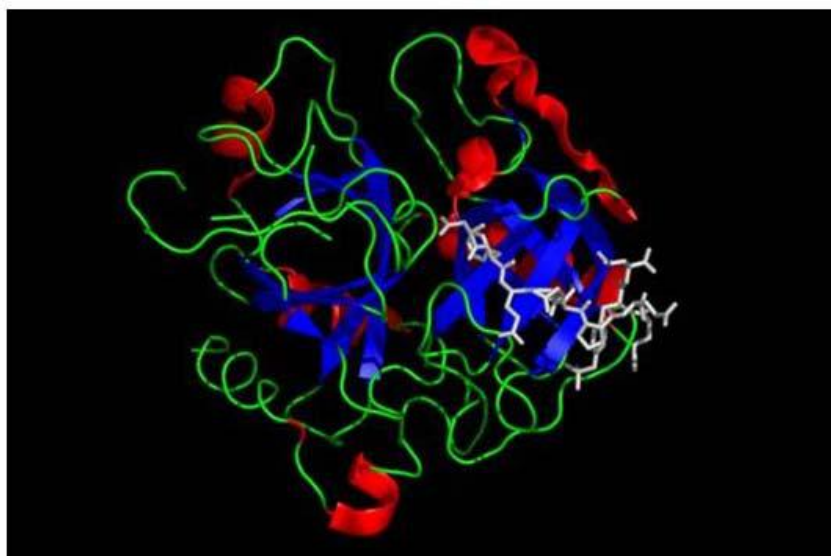


Лейденская мутация и гормональные контрацептивы и хирургические операции



Мутация гена протромбина G2021A

- Замена нуклеотида гуанина на нуклеотид аденина в позиции 20210.



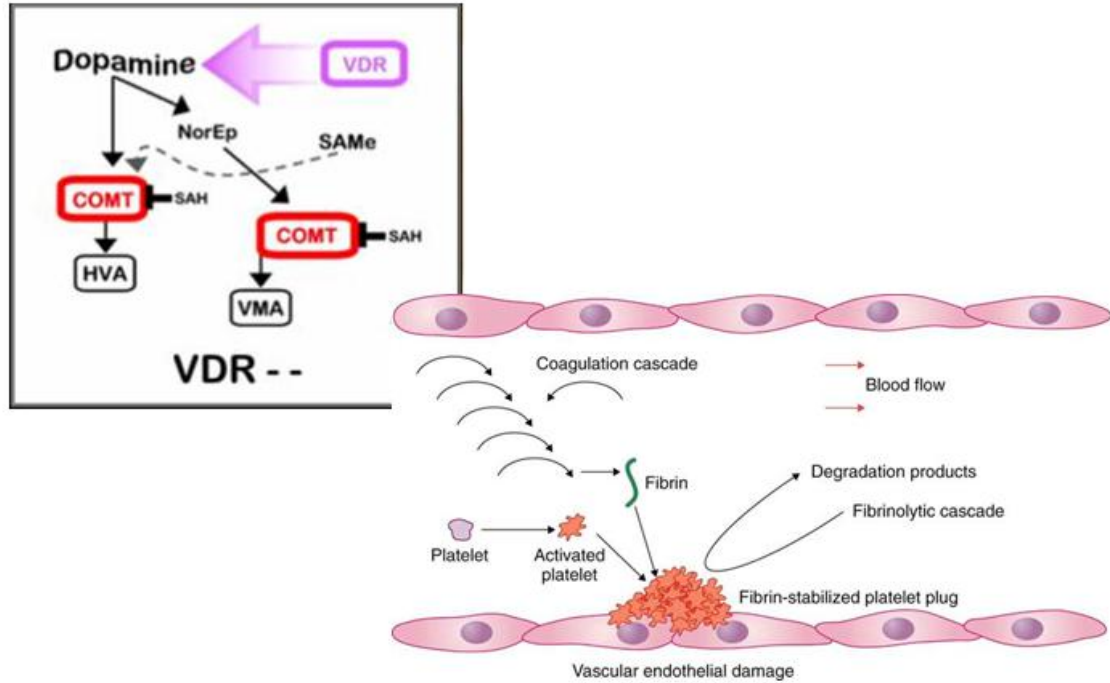
Наличие тромбофилии сопряжено с повышенным риском развития осложненной беременности (привычное невынашивание, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, поздний токсикоз (гестоз)).

43

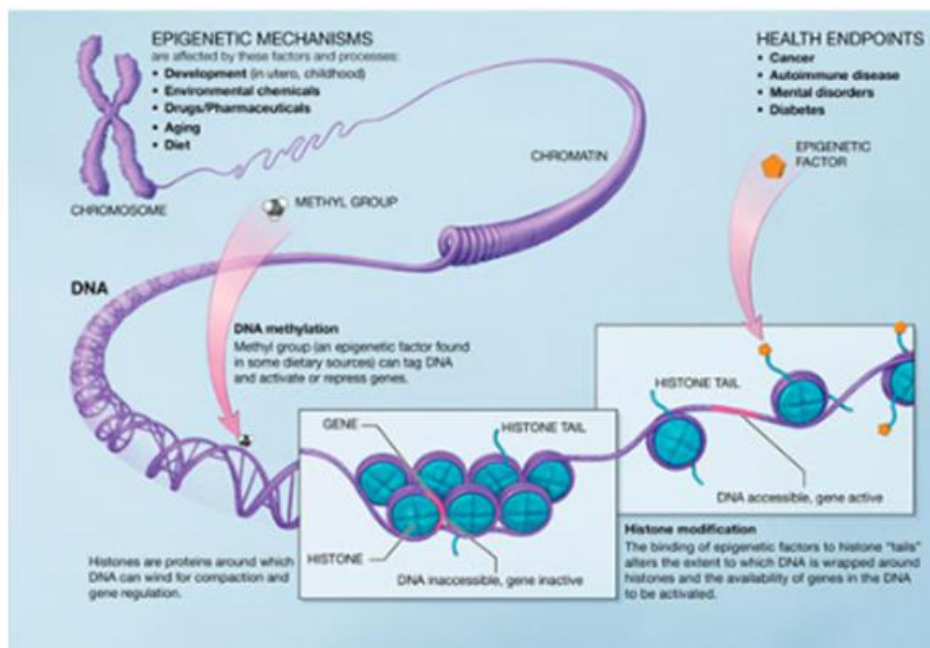
**Показания для молекулярного исследования:**



## Генные маркеры наследственных тромбофилий:

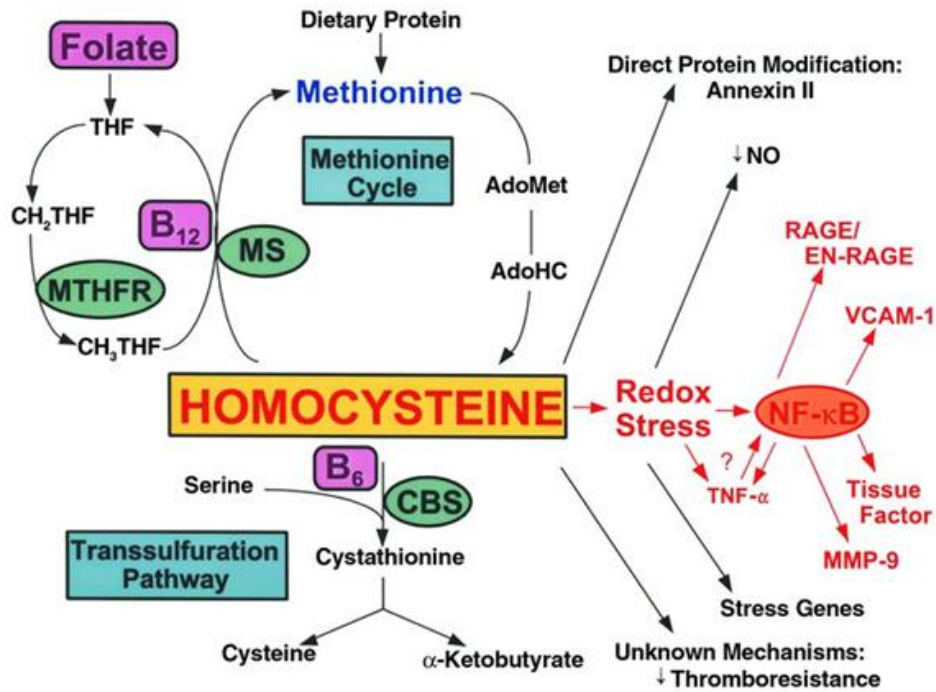


This image summarizes the main mechanisms of epigenetic



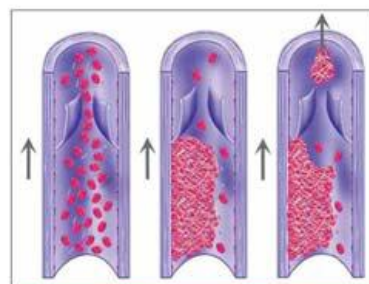


## HC metabolism and vascular dysfunction



47

## ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОФИЛИЙ



Пациентам с повышенным риском тромбозов назначается

анти тромботический рацион по (J.Casper, 1973), исключают

- жирное мясо,
- сало,
- бобовые,
- твёрдые сорта сыра,
- жирное цельное молоко,
- листовые овощи (шпинат, сельдерей, петрушка).



Продукты, способствующие снижению свёртываемости крови:

- морепродукты,
- корнеплоды, ягоды (клюква, брусника, виноград, калина, черноплодная рябина);
- сухофрукты (инжир, финики, чернослив, курага, изюм),
- морская капуста,
- имбирь.



При беременности с наследственной тромбофилией необходимо:

- Нормализация труда (ликвидация длительного стояния, подъема тяжести)
- Ношение эластичных бинтов или медицинского компрессионного трикотажа
- Поднимать лежа на кровати ноги на 10 – 15 см
- Лечебная физкультура
- Самомассаж
- Плавание
- Рациональное питание, исключающее прием острой и жирной пищи
- Фитотерапия
- Электромагнитная терапия.





Таблиця 1.

Дозы НМГ, рекомендуемые для профилактики и лечения тромбозмболических осложнений во время беременности

Препарат НМГ МФН / КФН*	Профилактика ВТЭ		Лечение ВТЭ
	Средний риск	Высокий риск	
Эноксапарин натрия/ Гемапаксан, Клексан, Ловенокс	40 мг 1 раз в день	40 мг 2 раза в день	1 мг/кг 2 раза в день или 1,5мг/кг 1 раз в сутки
Далтепарин натрия / Фрагмин	5000 ЕД 1 раз в день	5000 ЕД 2 раза в день	200 ЕД/кг 1 раз в сутки или 100 ЕД/кг 2 раза в сутки ( максимум 180 мг/сутки)
Надропарин кальция/ Фраксипарин	0,3 мл 1 раз в сутки	40-60 ЕД/кг/сутки	200 ЕД/кг/сутки. При весе менее 50 кг — 4100 ЕД/0,3 мл; 50-70 кг — 6150 ЕД/0,4 мл, более 70 кг — 9200 ЕД/0,6 мл — 2 раза в сутки (максимум 17 000 ЕД/сутки)
Тинзапарин / Инноген	3500 ЕД/сутки	50-75 ЕД/кг/сутки	175 ЕД/кг 1 раз в день (максимум 18000 ЕД/сутки)
Ревипарин / Кливарин	1750 ЕД/сутки	4200 ЕД 2 раза в сутки	При весе 45-69 кг — 4200 ЕД; более 70 кг — 6300 ЕД 2 раза в сутки.

\*Препараты, зарегистрированные в РФ, разрешены к применению у беременных; МФН — международное фармацевти-  
ческое название действующего вещества; КФН — коммерческое фармацевтическое название препарата

51

*При лечении тромбофилии необходимо  
определить:*

1. Какой тип тромбофилии имеется у пациента (некоторые из них имеют более высокий риск тромбообразования, чем другие)?
2. Возраст, вес, образ жизни и другие заболевания у пациента.
3. Настоящая беременность или недавние роды.
4. Образование тромбов в анамнезе.
5. Наследственный анамнез по тромбообразованию.

52

## Возможные методы лечения тромбофилии

:

1. Низкие дозы аспирина.
2. Лечение антикоагулянтами.
3. Предотвращение новых агрегаций:
  - при наличии тромба, чтобы предотвратить еще один;
  - при высоком риске образования тромба;
  - в случае беременности, в течение 6 недель после родов, или в случае вынужденного неподвижного образа жизни в течение длительного периода.



Беременность 28-29 недель. Полиорганной тромбоз у плода.



Варикозно расширен  
брюшной отдел пупочной вены



Гиперплазия плаценты



Мальформация пуповинных сосудов



Переваскулярная инфильтрация печени,  
Расширение петель толстого кишечника,  
повышенная эхогенность эндотелия

продолжение



55



56

## НАБЛЮДЕНИЕ II

Семейная форма гипергомоцистинурии (четверо детей погибло в перинатальном периоде от патологии ЦНС и сосудов).

После лечения родилось 3-е здоровых детей, 1 с легкой формой гипергомоцистинурии.

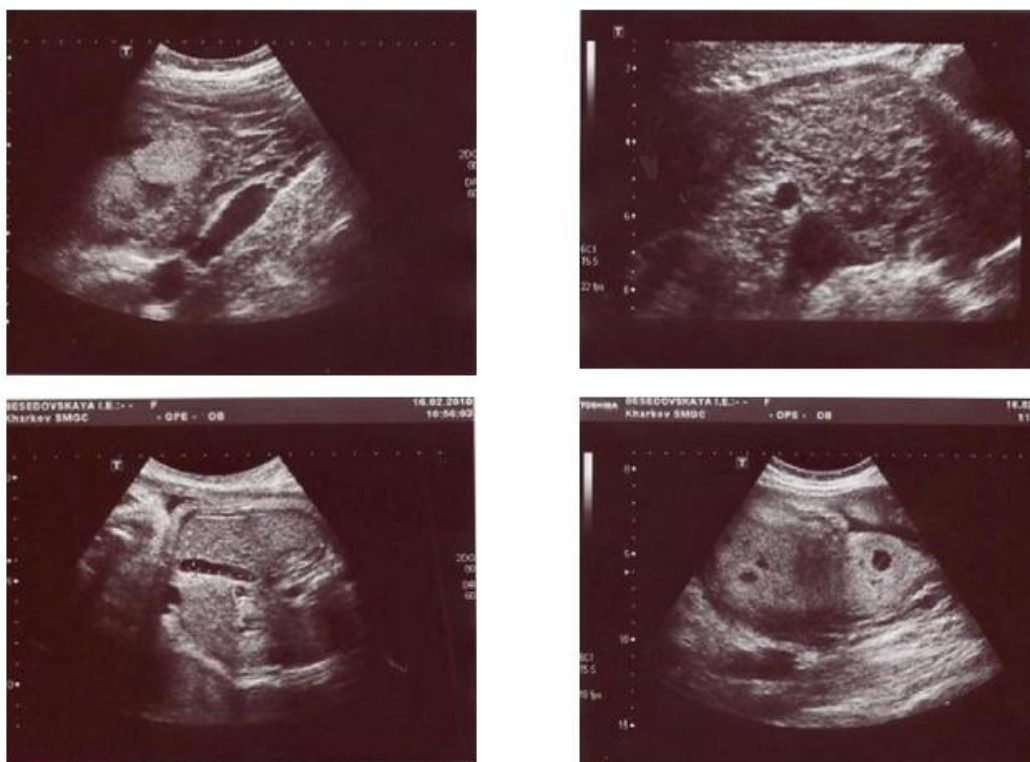
На сонограммах представлены особенности выявленные пренатально при УЗИ этой беременной во II-III триместрах. Беременность 33-34 недели. сосудистые изменения в плаценте. Расширена пупочная вена. Повышена эхогенность эндотелия кишечника.

57

### НАБЛЮДЕНИЕ







59



сосудистые изменения в плаценте

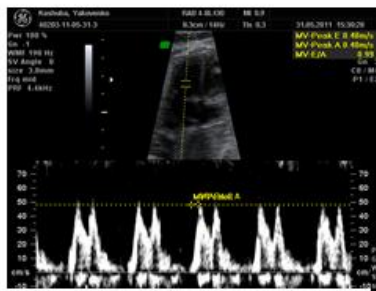


Стенка матки

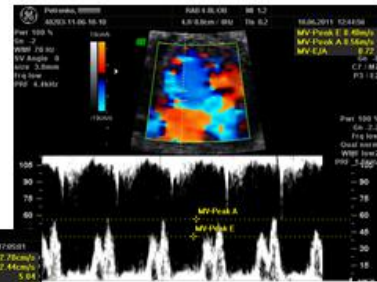
У беременной нарушение реметилирования метионина,  
гипергомоцистеинемия, синдром гиперкоагуляции.  
Беременность 20-21 недель.

60

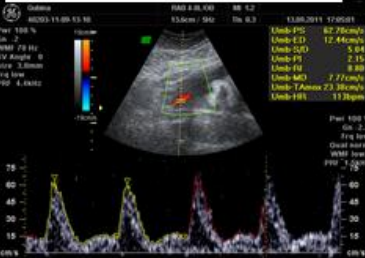




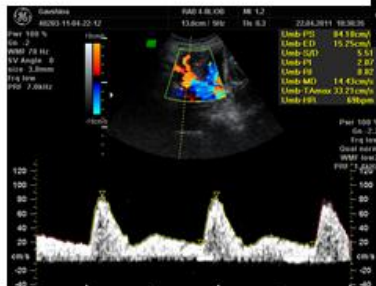
**Атриоventрикулярный клапан умеренная перегрузка (Е та А ровен) в маточной артерии**



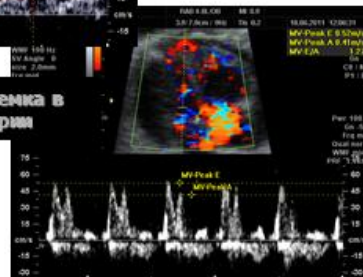
**Атриоventрикулярный клапан норма**



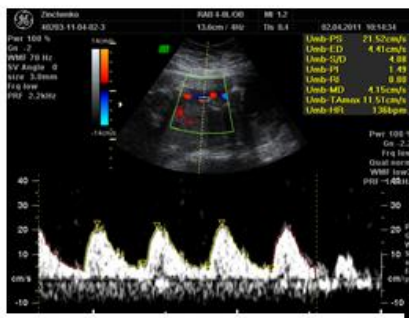
**Дикротическая выемка в маточной артерии**



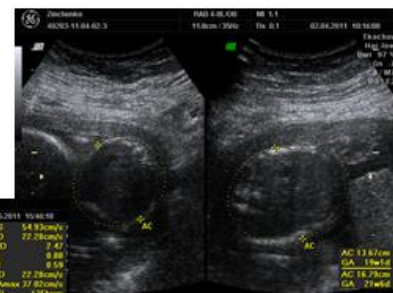
**Дикротическая выемка в маточной артерии**



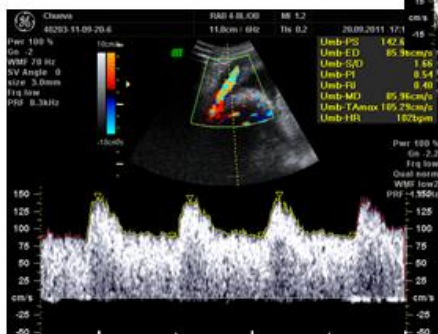
**Атриоventрикулярный клапан перегружен (кровообращение по взрослому типу)**



**Компенсированное кровообращение в артерии пуповины маточной артерии**

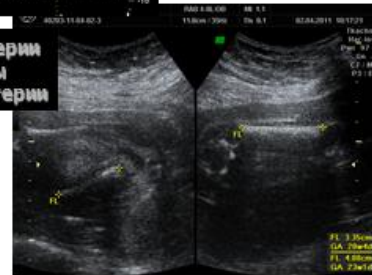


**Дикротическая выемка в маточной артерии 1**



**Маточная артерия (норма).**

**Норма в артерии пуповины маточной артерии**



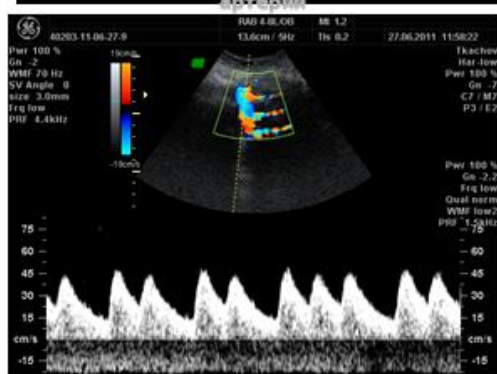
**Дикротическая выемка в маточной артерии 2**



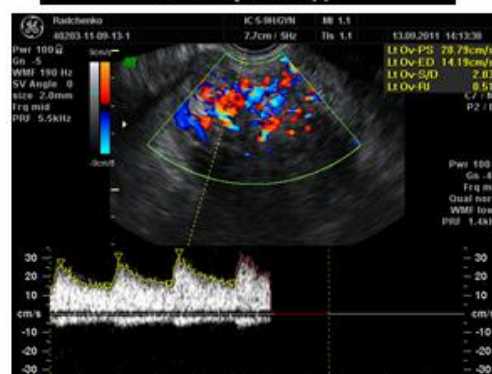
Сосудистые изменения в миометрии энергетического доплера в маточной артерии



Сосудистые изменения в миометрии в 2Д.



Тахикардия в маточной артерии



Сосудистые изменения в миометрии режиме ЦДК.

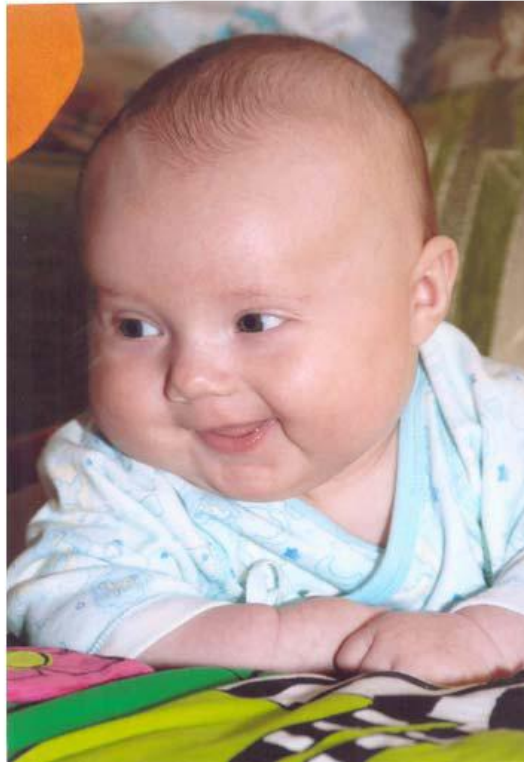






65





67

