

Для коментарів чи іншого зворотного зв'язку заповніть форму:
[форма зворотного зв'язку щодо цієї версії настанови](#)

Версія цього документу для друку: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00107&format=pdf>

Настанови на засадах доказової медицини.
Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd.

Настанова 00107. Лабораторна оцінка тромбофілії

Автор: Pirjo Mustonen
Редактор оригінального тексту: Anna Kattainen
Дата останнього оновлення: 2017-03-20

Основні положення

- Лабораторні дослідження використовуються з метою оцінки ймовірності того, що пацієнт має 1) відомий фактор спадкової схильності до венозного тромбозу або 2) набуті антифосфоліпідні антитіла. Крім того, деякими лабораторіями проводиться оцінка активності фактора VIII (F VIII).
- Експерти неодностайні щодо показань для обстеження на тромбофілію, контрольованих клінічних досліджень щодо ефективності обстеження немає.
- Необхідно уникати необґрунтованого призначення обстеження на тромбофілію. Обстеження на тромбофілію показане лише для невеликої частини пацієнтів з венозним тромбозом.
- У цій статті описуються ситуації, коли тестування на тромбофілію можна вважати виправданим відповідно до існуючої думки експертів.
- Відповідно до сучасних уявлень і настанов тривалість лікування повинна ґрунтуватися не скільки на типі тромбофілії, але й на клінічних ознаках венозного тромбозу, включаючи його тип (первинний або рецидивуючий?), етіологію (спровокований або ідіопатичний?) та поширеності (тромбоз глибоких вен гомілки або проксимальний ТГВ/ТЕЛА?). Проте, якщо діагностована тромбофілія високого ризику (тяжка тромбофілія), може бути розглянута тривала або пожиттєва антикоагулянтна терапія.

- Тромбофілія високого ризику асоціюється з наступними результатами аналізів:
 - дефіцит антитромбіну
 - гомозиготність за фактором V Лейдена або мутація гена протромбіну G20210A
 - одночасна гетерозиготність за декількома дефектами генів (подвійна гетерозиготність)
 - дефіцит протеїну C, а можливо також протеїну S
 - різко позитивний аналіз на антифосфоліпідні антитіла.
- Ізольована гетерозиготність за фактором V Лейдена або мутація гена протромбіну чи підвищена активність фактора VIII лише дещо підвищують ризик тромбоутворення, і вони, безумовно, менш значущі, ніж зазначені вище (тромбофілія низького ризику).
- Родичів без симптомів обстежують за показаннями і тільки на предмет відхилень, виявлених у пацієнта.
- Зв'язок із артеріальною оклюзією є безумовно слабшим, ніж із оклюзіями вен. На практиці оклюзія артерій є показанням для лабораторного обстеження на тромбофілію, тільки якщо вона трапляється у молодій особі без будь-яких відомих факторів ризику.
- Зв'язок із ускладненнями вагітності багатогранний, і багато аспектів залишаються незрозумілими; це питання було всебічно розглянуто в міжнародних рекомендаціях (ACCP 2012).

Причини спадкової тромбофілії

- Аномалії, що сприяють спадковій тромбофілії, їх поширеність та пов'язаний з ними ризик тромбозу описані в таблиці [табл. T1].
- Тромбофілії, ідентифіковані на сьогоднішній день, успадковуються як аутосомно-домінантна ознака. Більшість пацієнтів є гетерозиготними. Гомозиготні пацієнти мають значно більший ризик розвитку тромбозу, і, наприклад, гомозиготність при дефіциті антитромбіну, ймовірно, призведе до антенатальної загибелі плоду.
- Слід мати на увазі, що навіть за вираженої сімейної схильності до тромбоутворення основна причина патології із застосуванням сучасних методів дослідження може бути ідентифікована тільки приблизно у 60% випадків. Ряд чинників, що сприяють тенденції до тромбоутворення, ще не визначено. Таким чином, якщо пацієнт з

обтяженим сімейним анамнезом має тромбоз, лікування слід проводити таким чином, якби пацієнт мав тромбофілію, навіть якщо результати обстеження на тромбофілію були нормальними.

- Діагноз спадкової тромбофілії на підставі патологічних результатів одного дослідження встановлюється тільки в разі генного дефекту. Встановлення остаточного діагнозу вимагає позитивних результатів аналізів із двох різних зразків і отримання співставних результатів у родича першого ступеня спорідненості.

Таблиця Т1. Поширеність аномалій спадкового коагуляційного фактора, що спричиняє тромбофілію та пов'язаний з ним тромботичний ризик

Фактори, що сприяють	Поширеність у західних країнах	Тромботичний ризик у порівнянні із загальною чисельністю населення (приблизно)
Мутація фактора V Лейдена (резистентність до активованого протеїну С, мутація Лейдена, FV R506Q, FV G1691A), гетерозиготи	3–8%	3 ×
Мутація фактора V Лейдена (резистентність до активованого протеїну С, мутація Лейдена, FV R506Q, FV G1691A) гомозиготи	< 0,2%	> 30 ×
Точкова мутація G20210A гену протромбіну, гетерозиготи	0,7–4%	3 ×
Точкова мутація G20210A гену протромбіну, гомозиготи	< 0,1%	> 30 ×
Дефіцит протеїну С ¹⁾	0,2–0,5%	10 ×
Дефіцит протеїну S ²⁾	0,2–0,5%	10 ×
Дефіцит антитромбіну ³⁾	0,02–0,1%	Значно варіює в сім'ях, до > 100 ×
<p>1. ¹⁾ Дефіцит протеїну С може бути кількісним (дефіцит 1 типу) або якісним (дефіцит 2 типу, дефіцит його функціональної активності). Описані понад 160 генів. Одиночна мутація (PC W380G) викликає більшість випадків дефіциту протеїну С типу 2 у Фінляндії.</p> <p>2. ²⁾ Дефіцит протеїну S може бути кількісним або якісним (дефіцит його функціональної активності). Описані понад 200 генних дефектів.</p> <p>3. ³⁾ Дефіцит антитромбіну може бути кількісним (дефіцит 1 типу) або якісним (дефіцит 2 типу, дефіцит його функціональної активності). Ризик тромбоутворення пов'язаний із типом та ступенем дефіциту. Відомі понад 100 різних генних дефектів. У Фінляндії дефіцит типу 2 викликається переважно однією мутацією (Pro73Leu).</p>		

Причини набуті (не спадкової) тромбофілії

Антифосфоліпідні антитіла

- Найважливіша причина набуті тромбофілії може бути ідентифікована за допомогою лабораторних методів дослідження
- Постійно підвищений рівень антифосфоліпідних антитіл (= позитивний результат аналізу із двох окремих зразків, отриманих із проміжком часу як мінімум у три місяці) підвищує ризик венозного і артеріального тромбозу, як і ускладнень, пов'язаних із вагітністю.
- Розрізняють три субтипи антифосфоліпідних антитіл
 - Вовчаковий антикоагулянт
 - Антикардіоліпінові антитіла
 - Антитіла до анти-бета-2-глікопротеїну I
- Ризик тромбозу, пов'язаний з позитивним аналізом крові на антифосфоліпідні антитіла, значно варіює залежно від типу позитивного результату.
 - Різко позитивний результат аналізу на антифосфоліпідні антитіла є більш значущим, ніж слабопозитивний аналіз.
 - Наявність вовчакового антикоагулянту вважається більш значущою, ніж наявність антитіл до анти-бета-2-глікопротеїну I або антикардіоліпінових антитіл.
 - Антифосфоліпідні антитіла мають найбільшу значущість, якщо результати позитивні в декількох/усіх аналізах, що проводились (5–30 кратний ризик).
- Діагноз антифосфоліпідного синдрому вимагає, на додачу до клінічних критеріїв, постійного чітко позитивного результату аналізу на антифосфоліпідні антитіла (слабо позитивні результати на антикардіоліпінові антитіла або антитіла до анти-бета-2-глікопротеїну I не беруться до уваги; межа між різко позитивним та слабо позитивним значенням є специфічною для кожної лабораторії). Клінічні критерії обговорюються у статті Системний червоний вовчак (СЧВ) [Настанова L00446 | Системний червоний вовча...].

Підвищена активність VIII фактора

- Фактор VIII є гострофазовим білком, і тільки рівень його у крові, що визначений не менше, ніж через 6 місяців після гострого тромбозу, може розглядатися як значущий для оцінки наявності тромбофілії.

- Високий рівень фактора VIII (більше 180%) розглядається як фактор ризику тромбофілії низького ризику, і його значущість у клінічній практиці, так само, як у настановах з ведення захворювання, є другорядною.
- Не у всіх лабораторіях рівень VIII фактора визначається рутинно як частина обстеження на тромбофілію.

Гомоцистеїнемія

- Немає доказів про користь визначення рівня гомоцистеїну у крові пацієнтів із тромбозом.

Показання до скринінгу на тромбофілію

- Міжнародного консенсусу щодо показань до скринінгу на тромбофілію не існує.
- Лабораторна оцінка тромбофілії показана тільки певним категоріям пацієнтів. Нижче описана практика, що застосовується у багатьох західних країнах.

Фактори, що вказують на тромбофілію високого ризику (= показання до скринінгу)

- Аналізи потрібно призначати пацієнтам з тромбозом глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) за обставин, перерахованих нижче. Рецидивуючий ідіопатичний венозний тромбоз є показанням для пожиттєвої антикоагулянтної терапії у пацієнтів будь-якого віку незалежно від результатів досліджень; відповідно, аналізи на тромбофілію не вплинуть на призначення лікування
 - При ідіопатичному (за відсутності очевидних провокуючих факторів) ТГВ або ТЕЛА у пацієнта віком до 50 років, при цьому призначення пожиттєвої антикоагулянтної терапії не розглядається як варіант вибору з самого початку
 - При ідіопатичному ТГВ або ТЕЛА у пацієнта будь-якого віку, що є родичем першого ступеню спорідненості з анамнезом ідіопатичного ТГВ/ТЕЛА, призначення пожиттєвої антикоагулянтної терапії не розглядається як варіант вибору з самого початку.

- Нетипова локалізація венозного тромбозу (оклюзія порталльної, мезентеріальних, селезінкової, печінкових, ниркової вен або оклюзія венозного синусу/церебральних вен)
- Венозний тромбоз на тлі адекватної антикоагулянтної терапії.
- Артеріальний тромбоз у пацієнта молодого віку без факторів ризику атеросклерозу та за відсутності потенційних кардіальних джерел емболії.
- Тільки за необхідності у безсимптомних пацієнтів, що є родичами першого ступеню спорідненості пацієнтів зі спадковою тромбофілією
 - Молодих жінок потрібно обстежувати перед призначенням гормональної контрацепції або перед настанням вагітності.
 - Оцінка ймовірності тромбофілії високого ризику є важливішою, ніж оцінка ймовірності тромбофілії низького ризику.
 - Близькі родичі пацієнта, які не мають симптомів, підлягають скринінгу тільки щодо певного ідентифікованого типу спадкової тромбофілії.
 - Діагноз тромбофілії у здорової особи не є показанням для початку антикоагулянтної терапії, але у ситуаціях, що сприяють тромбозу (вагітність, хірургічні втручання) профілактика має посилюватись.
 - Безсимптомне носійство не повинне розглядатися як серйозний медичний стан; тромбоз може розвинути у невеликої частини носіїв генного дефекту.
- За необхідності у пацієнок з рецидивуючими викиднями або антенатальною загибеллю плоду в анамнезі. Зв'язок спадкової тромбофілії з анамнезом викиднів або ускладненнями вагітності, як і показання до скринінгу, розглядаються в рекомендаціях Американського коледжу лікарів-пульмонологів (ACCP), див. [\[веб|http://www.ncbi.nlm.nih...\]](http://www.ncbi.nlm.nih...).

Лабораторна оцінка

- Зразки крові рекомендовано забирати або до початку або після закінчення антикоагулянтної терапії. Інформація щодо того, які пробірки використовувати, як поводитися зі зразками та щодо вимог до транспортування надається місцевими лабораторіями.

- Варфарин впливає на результати лабораторних досліджень протягом тривалого часу після припинення лікування, тому рекомендується уникати забору зразків крові щонайменше протягом 4 тижнів після припинення антикоагулянтної терапії.
- Інші антикоагулянти (прямі пероральні антикоагулянти дабігатран, ривароксабан, апіксабан, та парентеральні антикоагулянти, наприклад, низькомолекулярний гепарин, НМГ) впливають на результати аналізів протягом менш тривалого часу. Вплив залежить від ефектів конкретного препарату та методу дослідження. Після припинення прийому препарату ефект НМГ остаточно припиняється через 1 тиждень, інших прямих антикоагулянтів — через 2 тижні; відповідно, зразки крові можуть бути забрані після закінчення цього періоду. Прийом будь-яких препаратів та дата припинення їх вживання вказуються у направленні до лабораторії.
- Якщо неможливо припинити антикоагулянтну терапію, результати аналізів на тромбофілію можуть бути певною мірою достовірними навіть під час лікування. В цьому випадку призначений лікарський засіб в обов'язковому порядку зазначається на бланку направлення до лабораторії.

Джерела інформації

- R4. Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009 Apr;11(2):114-28. [PubMedID|19289024]
- R6. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S. [PubMedID|22315268]
- R7. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S-736S. [PubMedID|22315276]
- R9. Puurunen M, Salo P, Engelbarth S et al. Type II antithrombin deficiency caused by a founder mutation Pro73Leu in the Finnish population: clinical picture. *J Thromb Haemost* 2013;11(10):1844-9. [PubMedID|23910795]
- R15. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005;93(6):1147-52. [PubMedID|15968401]
- R10. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306. [PubMedID|16420554]
- R16. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP et al. Elevated factor VIII levels and risk of venous

thrombosis. Br J Haematol 2012;157(6):653-63. [PubMedID|22530883]

R11. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. Thromb Haemost 2013;110(4):697-705. [PubMedID|23846575]

R12. Howard LS, Hughes RJ. NICE guideline: management of venous thromboembolic diseases and role of thrombophilia testing. Thorax 2013;68(4):391-3. [PubMedID|23234857]

R13. Ballard RB, Marques MB, Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology consultation on the laboratory evaluation of thrombophilia: when, how, and why. Am J Clin Pathol 2012;137(4):553-60. [PubMedID|22431530]

R14. Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA et al. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2012;12():CD007069. [PubMedID|23235639] 9

R17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Effectiveness of factor V Leiden and prothrombin mutation testing in patients presenting with a first unprovoked venous thromboembolic episode: a systematic review and economic analysis [Internet]. Ottawa: The Agency; 2015 Mar. (CADTH Optimal Use Report vol.4, no.1a). Available from: [веб|http://www.cadth.ca/medi...]

Настанови

- [Настанова 00446](#). Системний червоний вовчак (СЧВ).

Авторські права на оригінальні тексти належать Duodecim Medical Publications, Ltd.

Авторські права на додані коментарі експертів належать МОЗ України.

Published by arrangement with Duodecim Medical Publications Ltd., an imprint of Duodecim Medical Publications Ltd., Kaivokatu 10A, 00100 Helsinki, Finland.

Ідентифікатор: ebm00107 Ключ сортування: 005.041 Тип: EBM Guidelines

Дата оновлення англomовного оригіналу: 2017-03-20

Автор(и): Pirjo Mustonen Редактор(и): Anna Kattainen
Лінгвіст(и)-консультант(и) англomовної версії: Kristian LampeMaarit Green Видавець: Duodecim Medical Publications Ltd
Власник авторських прав: Duodecim Medical Publications Ltd

Навігаційні категорії
EBM Guidelines Internal medicine Haematology Genetics

Ключові слова індексу
ісрс-2: B83 mesh: Activated Protein C Resistance mesh: Blood Coagulation Disorders mesh: deep venous thrombosis DVT
mesh: inherited thrombophilia Pulmonary embolism PE mesh: Thrombophilia mesh: Thrombosis
mesh: Venous Thrombosis mesh: anticoagulant therapy mesh: Antithrombin III Deficiency mesh: arterial occlusion
mesh: Blood Coagulation Factors mesh: Contraceptives, Oral mesh: dysfibrinogenemia mesh: Lupus Coagulation Inhibitor
mesh: Parturition mesh: Postpartum Period mesh: Pregnancy mesh: Protein C Deficiency mesh: Protein S Deficiency
mesh: prothrombin mutation speciality: Genetics speciality: Haematology speciality: Internal medicine