

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

_____ Д. Л. Пиневиц

«_____» _____ 2019 г.

Регистрационный № _____

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ - РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Авторы: д.м.н., доц. В.В. Дмитриев, к.м.н., доц. Н.В. Мигаль, к.м.н.
доц. А.С. Федорова, к.м.н., доц. И.В. Бегун, к.б.н. Н.В. Липай,
Е.В. Дмитриев

Минск, 2019

В настоящей инструкции по применению (далее - инструкция) изложен метод диагностики тромбозов, осложнивших проведение химиотерапии у детей со злокачественными новообразованиями.

Метод может быть использован в комплексе медицинских услуг направленных на диагностику заболеваний и патологических состояний сложившихся при проведении химиотерапии при злокачественных новообразованиях у детей. Метод изложенный в настоящей инструкции предназначен для врачей - специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам со злокачественными новообразованиями детского возраста в стационарных и/или амбулаторных условиях.

Показания к применению

Злокачественные новообразования.

Противопоказания

Соответствуют таковым для применения медицинских изделий необходимых для выполнения настоящей инструкции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время,

ВК - венозный катетер,

ПВ - протромбиновое время,

ПК, % - активность факторов протромбинового комплекса,

ТВ - тромбиновое время,

РКМФ - Растворимые комплексы мономеров фибрина,

МНО - международное нормализованное отношение,

ПДФ - продукты деградации фибриногена и фибрина,
ВА - волчаночный антикоагулянт,
АТ III - антитромбин III,
АКЛа - антикардиолипиновые антитела,
Р2-ОИ -В2 гликопротеин I,
- иммуноглобулин O,
!§M - иммуноглобулин M,
Pг C - протеин C,
Pг 8 - протеин 8,
+/- (20210 O>A) - гетерозиготная мутация гена фактора
свертывания крови II,
+/- (20210 O>A) - гомозиготная мутация гена фактора
свертывания крови II,
+/- (1691 O>A) - гетерозиготная мутация гена фактора
свертывания крови V, Лейден,
+/- (1691 O>A) - гомозиготная мутация гена фактора
свертывания крови V, Лейден,
УЗИ - ультразвуковое исследование,
МРТ - магнитно-резонансная томография.

**ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ
ИЗДЕЛИЙ, РЕАКТИВОВ, РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ДР.**

- гематологический анализатор любого типа и расходный материал, позволяющие выполнить общий анализ крови, включая подсчет тромбоцитов;

- коагулологический анализатор любого типа, позволяющий количественно зарегистрировать АПТВ, ПВ, активность факторов протромби-

нового комплекса и (МНО), содержание в крови фибриногена, д-димеров, ПДФ, РКМФ, присутствие ВА;

- коагулологический или биохимический анализатор, позволяющий спектрофотометрическим или клоттинговым методом количественно зарегистрировать в крови пациента активность антитромбина III, протеина С, и протеина 8, присутствие гепаринов в крови по способности ингибировать активированный фактор Ха в анти Ха МЕ/мл.

- иммуноферментный анализатор для количественного определения содержания АКЛа в виде !§О и !§М, антител к P2-OP! в виде !§О и !§М.

- Амплификатор для выявления полиморфизма гена фактора II (202100>A) и гена фактора V (16910>A, ЁеМеп) методом ПЦР;

- разрешенные для применения в организации здравоохранения шприцы, иглы, катетеры, шприцевой дозатор, позволяющие вводить подкожно или внутривенно лекарственные средства путем инъекций или в виде непрерывной инфузии с постоянной скоростью.

РЕАКТИВЫ

для определения:

- АПТВ, ПВ, ТВ, содержания фибриногена, д-димеров, ПДФ, РКМФ, присутствия ВА, активности антитромбина III, протеина С, протеина 8, активности гепарина в анти Ха МЕ/мл;

- количественного содержания АКЛа (!§О, ^М) и антител к P2-OP! в виде !§О и !§М;

- полиморфизма гена фактора II (202100>A) и гена фактора V (16910>A, ЁеМеп) методом ПЦР.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Лабораторная диагностика тромбозов включает следующие этапы

1. Для диагностики возникновения тромбоза уточняют: анамнез заболевания, предшествовавшее тромбозу лечение с применением противоопухолевых лекарственных средств (Б-аспарагиназа, глюкокортикостероиды, другие цитостатики), локализацию злокачественного новообразования и возможность сдавления опухолью магистральных кровеносных сосудов, характер гемобластоза, на фоне которых возникла клиника тромбоза. Выясняют связь между возникновением тромбоза и катетеризацией вены в анатомической зоне локализации тромба.

2. До назначения противотромботического лечения регистрируют коагуляционный статус с определением: содержания тромбоцитов периферической крови, величины АПТВ, протромбинового времени и активности факторов протромбинового комплекса, международного нормализованного отношения, тромбинового времени, содержания фибриногена, д-димеров, продуктов деградации фибриногена и фибрина, растворимых комплексов мономеров фибрина, активности антитромбина III, протеина С, протеина 8. Активность антитромбина III, протеина С, протеина 8 определяют в динамике лечения, а так же после завершения лечения основного заболевания для исключения врожденного дефицита естественных антикоагулянтов.

3. До назначения антикоагулянтов проводят серологическое исследование для выявления маркеров антифосфолипидного синдрома (антитела к кардиолипину в виде IgO и IgM, и антитела к B2 гликопротеину I в виде IgO и IgM), включая определение волчаночного антикоагулянта. Повторное определение маркеров АФС осуществляют после завершения лечения основного заболевания.

4. Набирают кровь для последующего молекулярно-биологического исследования с целью выявления мутации (20210 О>А) гена протромбина и мутации (1691 О>А) гена фактора свертывания крови V (Лейден).

Выполнение перечисленных лабораторных исследований (рисунок 1) не предусматривает рутинное обследование всех детей с онкогематологическими заболеваниями. Регистрация перечисленных показателей по факту возникновения тромбоза, необходима для уточнения причины возникшего тромбоза, коагуляционного статуса перед началом противотромботического лечения, выбора антикоагулянта и его дозы.

Анализ результатов

Отсутствие генетических аномалий, дефицита естественных антикоагулянтов, отрицательные результаты регистрации маркеров АФС, включая ВА, позволяют рассматривать венозный катетер и сдавление кровеносного сосуда в заинтересованной зоне как наиболее вероятные причины возникновения тромбоза, устранение которых возможно до завершения химиотерапии.

Снижение активности протеина С и протеина 8, антитромбина III на фоне химиотерапии, представляют причину тромбоза, действие которой возможно на любом этапе программного лечения пациента со злокачественным новообразованием.

Мутация (20210 О>А) гена протромбина, мутация (1691 О>А) гена фактора V, врожденный дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С, протеин 8) не связанный с лечением основного заболевания, являются причинными факторами, присутствие которых будет способствовать тромбозу после завершения программного лечения пациента со злокачественным новообразованием.

Выявление причины возникновения тромбоза необходимо для определения продолжительности противотромботического лечения.

Возможные ошибки и осложнения

Диагностическое исследование свертывания крови, включая определение волчаночного антикоагулянта, на фоне применения лекарственных средств, содержащих антикоагулянты, может привести к ошибочной трактовке причины тромбоза, неверному выбору лекарственного противотромботического средства и продолжительности лечения.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ

Клиника

Боль, отек, гиперемия, ограничение функции, Неврологическая симптоматика (тошнота, рвота, головная боль, потеря сознания)

Верификация тромбоза
с учетом локализации и характера заболевания:

УЗИ контроль, МРТ (ангиография)

Лабораторные исследования

Анамнез,

венозный доступ длительность стояния ЦВК, предшествовавшая терапия, уточнение факторов риска: транзиторный (ЦВК, сдавление сосуда опухолью), врожденный (генетика, свертывание), связан с онкозаболеванием, локализацией новообразования, химиотерапией

Маркеры Тромбофилии :

мутация
(20210 ОА гена фактора II,
(1691 0>А) гена фактора V, Лейден.

Маркеры АФС:

антитела к кардиолипину
a^сО, ^ M)
P2-СЖ (^ а , ^ M)
Волчаночный антикоагулянт
(ВА)

Исследование свертывания

(АПТВ, ПВ, ТВ, фибриноген), д-димеры, ПДФ, РКМФ, Антитромбин III, Протеин С, Протеин 8, Волчаночный антикоагулянт (ВА), тромбоциты крови.

У пациента с онкологическим заболеванием тромбоз ассоциирован

(Венозный катетер, сдавление сосуда опухолью) при отсутствии иной причины

Идиопатический тромбоз
(причина не установлена)
(причина не выявлена)

дефицит PгC,
Pг8, АТ III, на фоне химиотерапии

+/- мутация (20210 а>А) Ф II
+/- мутация (1691 а>А) Ф V

+/+мутация (20210 а>А ф-р II,
+/+ мутация (1691 а>А) ф-р V
Дефицит АТ III, Pг C. Pг 8,
маркеры АФС. **Ретромбоз** после отмены антикоагулянтов

Устранение причины до завершения лечения основного заболевания

Причинный фактор может присутствовать в течение времени, необходимого для завершения лечения основного заболевания

Причинный фактор присутствует после завершения лечения основного заболевания

Рисунок 1 - Алгоритм клинической лабораторной диагностики тромбозов

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

Д. Л. Пиневич



«28» июня 2019 г.

Регистрационный № 072-0519

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ - РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Авторы: д.м.н., доц. В.В. Дмитриев, к.м.н., доц. Н.В. Мигаль, к.м.н.
доц. А.С. Федорова, к.м.н., доц. И.В. Бегун, к.б.н. Н.В. Липай,
Е.В. Дмитриев

Минск, 2019