

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

\_\_\_\_\_ Д. Л. Пиневиц

«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

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д. Л. Пиневич  
28.06.2019  
Регистрационный № 072-0519

**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, доц. В. В. Дмитриев, канд. мед. наук, доц. Н. В. Мигаль, канд. мед. наук, доц. А. С. Федорова, канд. мед. наук, доц. И. В. Бегун, канд. биол. наук Н. В. Липай, Е. В. Дмитриев

Минск 2019

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКЛа — антикардиолипидные антитела  
АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время  
АТ III — антитромбин III  
ВА — волчаночный антикоагулянт  
ВК — венозный катетер  
МНО — международное нормализованное отношение  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
ПВ — протромбиновое время  
ПДФ — продукты деградации фибриногена и фибрина  
ПК, % — активность факторов протромбинового комплекса  
РКМФ — растворимые комплексы мономеров фибрина  
ТВ — тромбиновое время  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
 $\beta_2$ -GPI —  $\beta_2$ -гликопротеин I  
IgG — иммуноглобулин G  
IgM — иммуноглобулин M  
PrC — протеин C  
PrS — протеин S  
+/- (20210 G>A) — гетерозиготная мутация гена фактора свертывания крови II  
+/+ (20210 G>A) — гомозиготная мутация гена фактора свертывания крови II  
+/- (1691 G>A) — гетерозиготная мутация гена фактора свертывания крови V, Лейден  
+/+ (1691 G>A) — гомозиготная мутация гена фактора свертывания крови V, Лейден

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод диагностики тромбоза, осложнившего проведение химиотерапии у детей со злокачественными новообразованиями.

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

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

1. Гематологический анализатор любого типа и расходный материал, позволяющие выполнить общий анализ крови, включая подсчет тромбоцитов.

2. Коагулологический анализатор любого типа, позволяющий количественно зарегистрировать АПТВ, ПВ, активность факторов протромбинового комплекса и МНО, содержание в крови фибриногена, Д-димеров, ПДФ, РКМФ, присутствие ВА.

3. Коагулологический или биохимический анализатор, позволяющий спектрофотометрическим или клоттинговым методом количественно зарегистрировать в крови пациента активность антитромбина III, протеина С, и протеина S, присутствие гепаринов в крови по способности ингибировать активированный фактор Ха в антиХа (МЕ/мл).

4. Иммуноферментный анализатор для количественного определения содержания АКЛа в виде IgG и IgM, антител к  $\beta_2$ -GPI в виде IgG и IgM.

5. Амплификатор для выявления полиморфизма гена фактора II (20210G>A) и гена фактора V (1691G>A, Leiden) методом ПЦР.

6. 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 S, активности гепарина в анти Ха МЕ/мл;

количественного содержания АКЛа (IgG, IgM) и антител к  $\beta_2$ -GPI в виде IgG и IgM;

полиморфизма гена фактора II (20210G>A) и гена фактора V (1691G>A, Leiden) методом ПЦР.

#### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Злокачественные новообразования.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

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

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

**Лабораторная диагностика тромбозов включает следующие этапы:**

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

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

Этап 3. До назначения антикоагулянтов выполняют серологическое исследование для выявления маркеров антифосфолипидного синдрома (антитела к кардиолипину в виде IgG и IgM и антитела к  $\beta_2$ -GPI в виде IgG и IgM), включая волчаночный антикоагулянт. Повторно определяют маркеры АФС после завершения лечения основного заболевания.

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

Выполнение перечисленных лабораторных исследований (рисунок) 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 ВК 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 S, антитромбина III на фоне химиотерапии представляет собой причину тромбоза, действие которой возможно на любом этапе программного лечения пациента со злокачественным новообразованием.

Мутация (20210 G>A) гена протромбина, мутация (1691 G>A) гена фактора V, врожденный дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С, протеина а/S), 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.

### **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

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 увеличению продолжительности лечения.

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ



Рисунок — Алгоритм клинической лабораторной диагностики тромбозов