


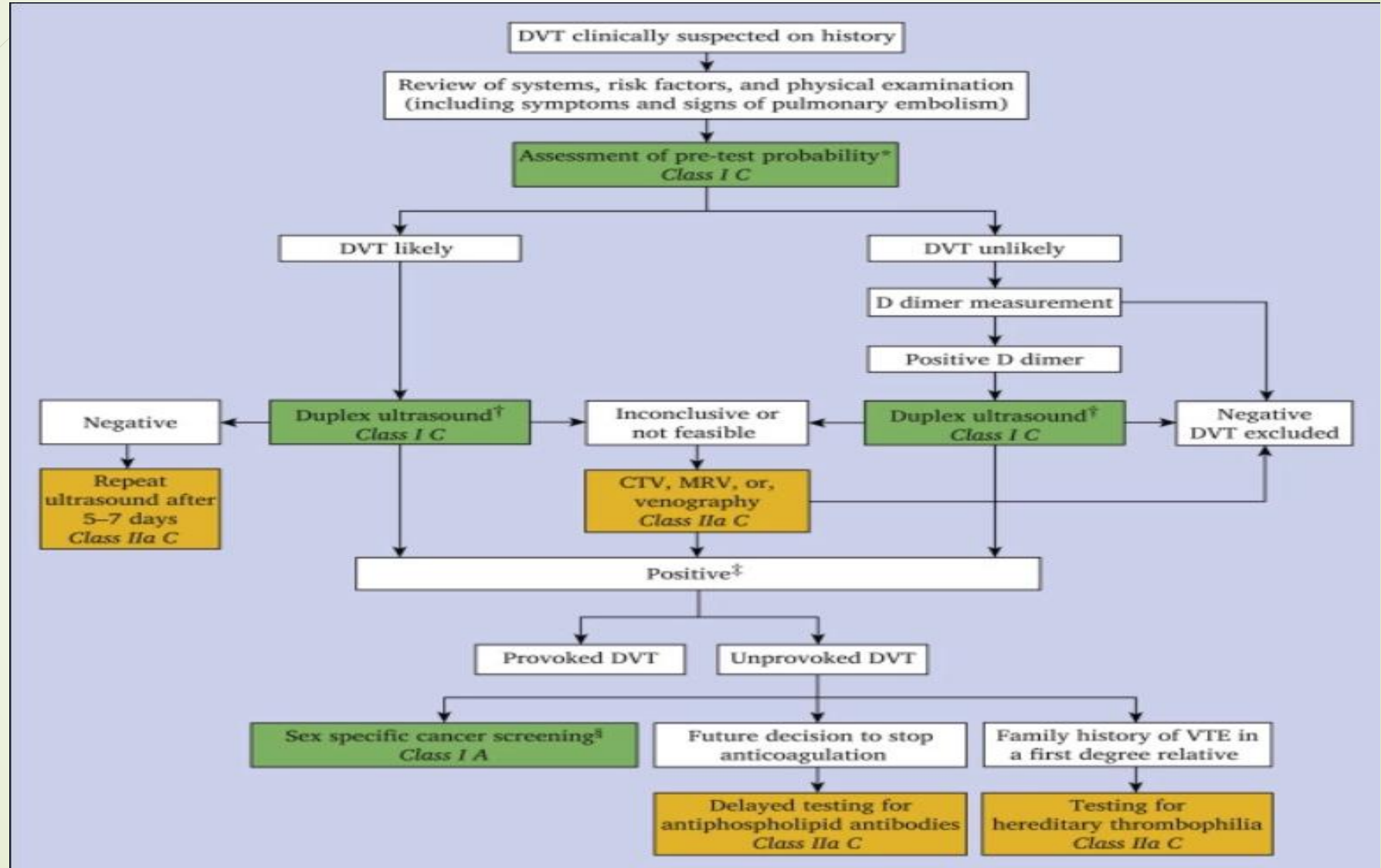
Лабораторні та інструментальні методи діагностики венозних тромбозів



Олександр Щур
завідувач кафедри хірургії та трансплантології ФПДО
ЛНМУ імені Данила Галицького

Діагностичний шлях при тромбозах глибоких вен

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)



Керівництва (рекомендації) щодо діагностики тромбозів глибоких вен

(за *European Society for Vascular Surgery (ESVS)*, 2021 р.)

При підозрі на тромбоз глибоких вен рекомендується клінічна оцінка передтестової ймовірності (за допомогою шкали Веллса) як частина діагностичного процесу

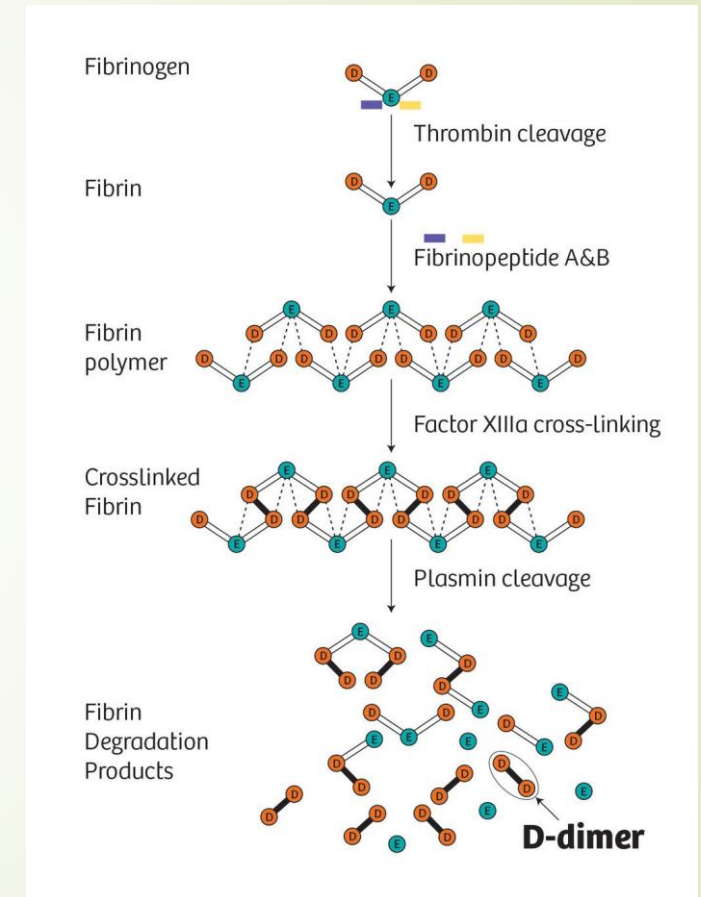
Recommendation 1

When deep vein thrombosis is suspected, a clinical assessment of the pre-test probability is recommended as part of the diagnostic process.

Class	Level	References
I	C	Geersing <i>et al.</i> (2014), ²⁷ Kelly & Hunt (2003) ⁴¹

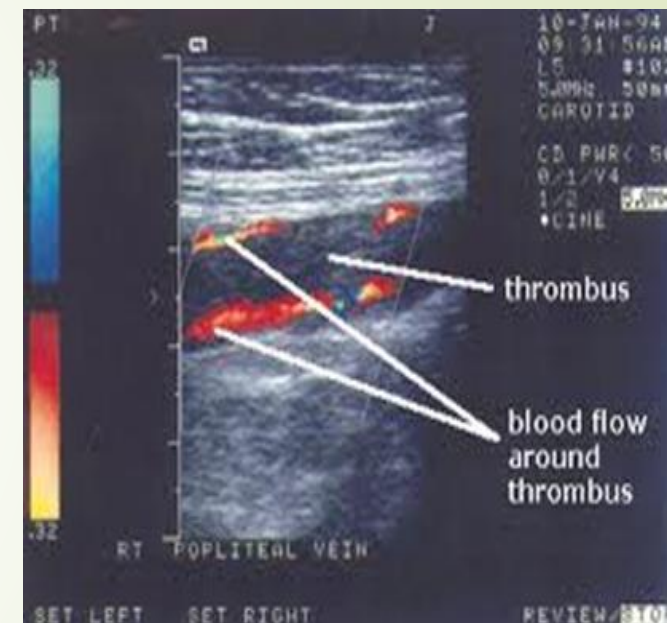
Визначення рівнів D-димеру

- D-димер є продуктом розпаду фібрину (складається з 2-х доменів фібринової сітки)
- вказує на наявність тромбу в судинах (артерійні та венозні тромбози, ДВЗС, сепсис, травма, операція, онкозахворювання, ниркова недостатність, нормальна вагітність, вік > 80 років)
- референтні величини (норма) < 500 нг/мл
- чутливість кількісного тесту на D-димер щодо всіх перерахованих вище станів, які можуть призводити до підвищення його рівнів, становить 95%, але щодо діагностики флеботромбозів – лише 35-55%, специфічність – 99-100% (хибнонегативні результати можуть спостерігатися у пацієнтів, які отримують антикоагулянти, з ТГВ гомілок або з симптомами, що тривають довше, ніж два-три тижні)



Дуплексне ультразвукове сканування (ДУЗС) вен нижніх кінцівок

- метод високоінформативний у діагностиці проксимального симптомного флеботромбозу нижніх кінцівок (чутливість складає 89-96%, специфічність – 94-99%);
- метод менш інформативний у діагностиці:
 - проксимального асимптомного флеботромбозу нижніх кінцівок (чутливість складає 47-62%);
 - симптомного флеботромбозу гомілки (чутливість складає 73-93%);
 - асимптомного флеботромбозу гомілки (чутливість складає близько 50%)



Керівництва (рекомендації) щодо діагностики тромбозів глибоких вен (за *European Society for Vascular Surgery (ESVS)*, 2021 р.)

Пацієнтам із підозрою на тромбоз глибоких вен ультразвукове дослідження рекомендоване в якості первинного дослідження

Recommendation 3

For patients with suspected deep vein thrombosis requiring imaging, ultrasound is recommended as the first modality.

Class	Level	References
I	C	Consensus

Керівництва (рекомендації) щодо діагностики тромбозів глибоких вен (за *European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.*)

Пацієнтам із підозрою на тромбоз глибоких вен із показником передтестової ймовірності від 2 до 8 балів згідно з шкалою Веллса і негативним компресійним ультразвуковим скануванням (CUS) слід розглянути повторне ультразвукове обстеження через 5–7 днів

Recommendation 4

For patients with suspected deep vein thrombosis with a likely pre-test probability and negative compression ultrasound scanning, repeat ultrasound assessment should be considered after 5–7 days.

Class	Level	Reference
Ila	C	Cogo <i>et al.</i> (1998) ³³

Керівництва (рекомендації) щодо діагностики тромбозів глибоких вен (за *European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.*)

При проведенні УЗД у пацієнтів з підозрою на тромбоз глибоких вен гомілки рекомендується УЗД всієї нижньої кінцівки

Recommendation 6

When performing ultrasound imaging in patients with suspected calf deep vein thrombosis, whole leg ultrasound is recommended.

Class	Level	Reference
I	C	Schellong <i>et al.</i> (2003) ³⁴

КТ венографія

Переваги КТ венографії:

- КТ венографія є ефективним методом діагностики проксимального ТГВ, чутливість і специфічність якого порівнюються з ультразвуковим дослідженням
- КТ венографія має певні переваги над ультразвуковим дослідженням при оцінці тазових вен або нижньої порожнистої вени і може виявити супутні захворювання, які викликають біль і набряк
- завдяки відмінній просторовій роздільній здатності КТ венографія може полегшити вимірювання судин і планування операційного втручання випадку, коли це втручання необхідне

Недоліки КТ венографії:

- однак КТ венографія є дорогим методом діагностики
- КТ венографія вимагає використання йодного контрасту та передбачає радіаційне опромінення

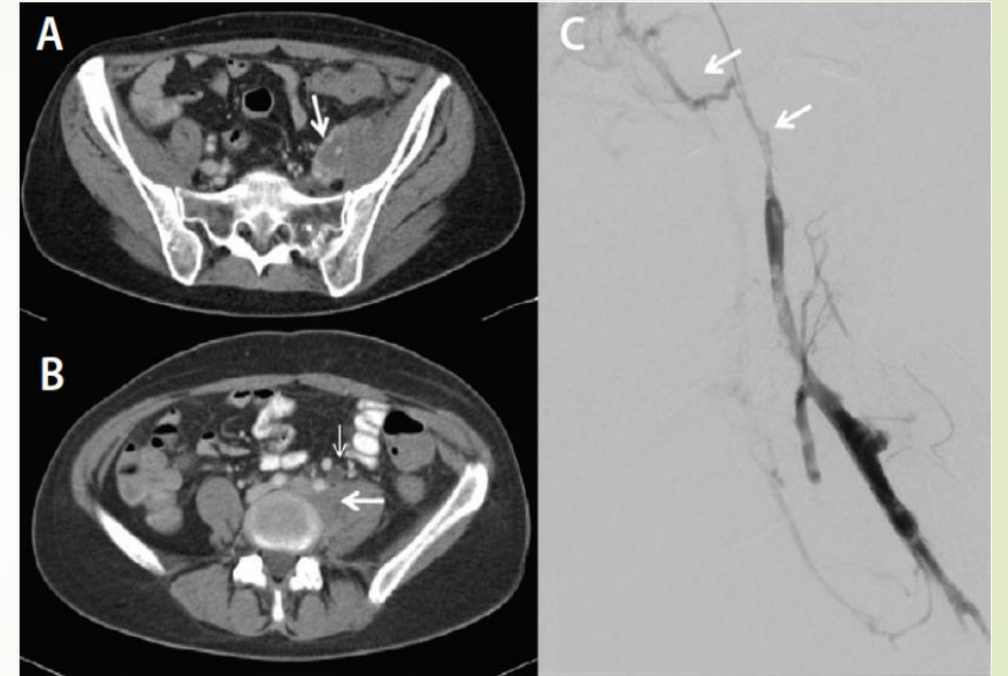


Figure 2. Indirect CTV in a patient with metastatic cervical carcinoma and left leg swelling demonstrates a pelvic mass (arrows) compressing the left common and external iliac vein (A, B). The left ureter is dilated (thin arrow) (B). Venography confirms severe stenosis of the iliac veins prior to stent placement (C).

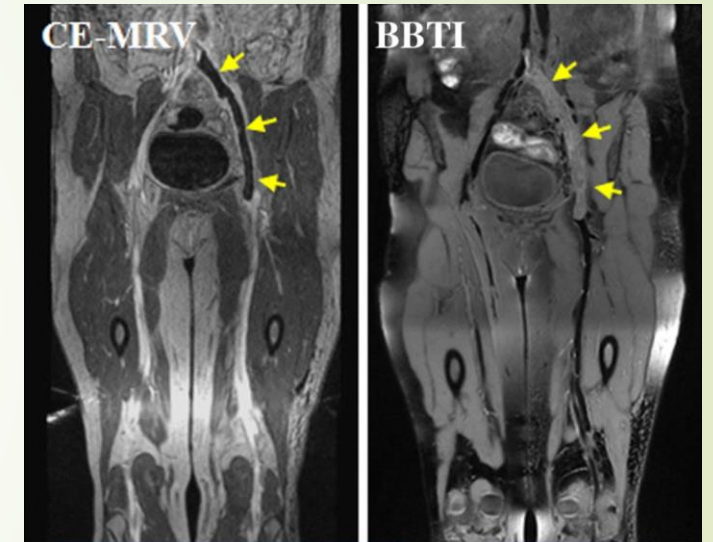
МР венографія

Переваги МР венографії:

- може відігравати важливу роль у пацієнтів, у яких ультразвукове дослідження є невідповідним, неможливим або безрезультатним, хоча немає доказів того, що вона може замінити інвазійну венографію в таких випадках
- має певні переваги над ультразвуковим дослідженням при оцінці тазових вен або нижньої порожнистої вени і може виявляти супровідні захворювання, які спричиняють ТГВ, такі як синдроми зовнішнього венозного стиснення або злоякісні новоутворення тазу
- може допомогти відрізнити гострий рецидивуючий тромбоз від персистуючого тромбозу в тому самому місці (якщо є підозра на рецидив іпсилатерального ТГВ і WLUS є непереконливим, слід розглянути можливість проведення магнітно-резонансної прямої візуалізації тромбу)

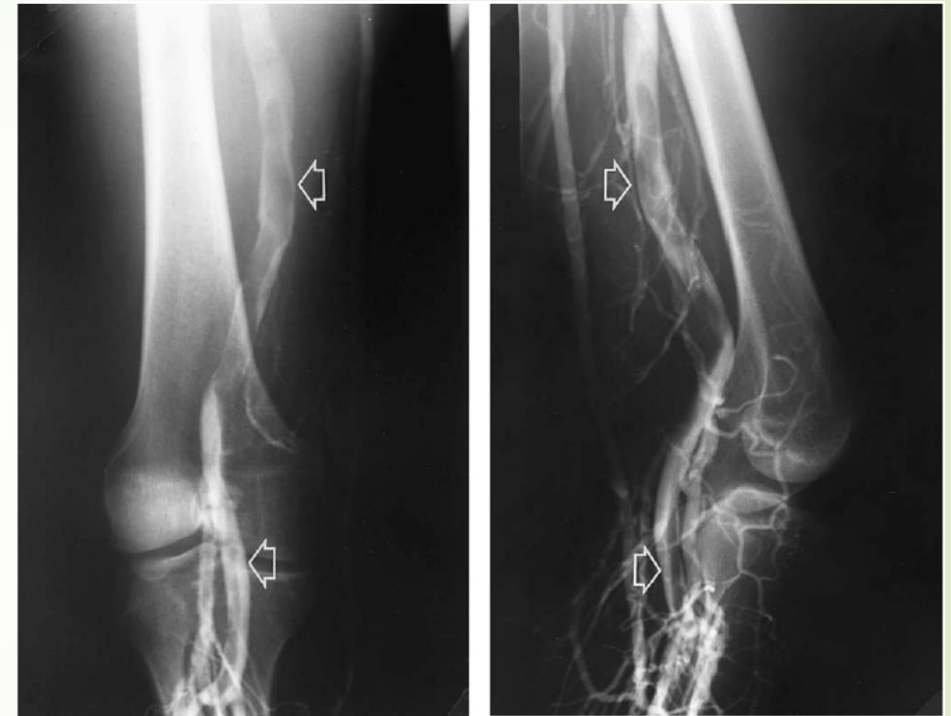
Недоліки МР венографії:

- хоча систематичний огляд і мета-аналіз показали, що МР венографія має еквівалентну чутливість і специфічність у порівнянні з ультразвуковою діагностикою, необхідна обережна інтерпретація результатів МР венографії, оскільки спостерігалася значна неоднорідність між дослідженнями, під час яких вона вивчалася
- оскільки МР венографія є відносно дорогою і зазвичай під час її проведення потрібне внутрішньовенне контрастування, вона має очевидні недоліки порівняно з ультразвуковим дослідженням
- через невелику кількість доказів та невисоку у порівнянні з ДУЗС чутливість (відповідно 50-71% і 91%) та специфічність (відповідно 80-89% і 93%) МР венографія не рекомендована при підозрі на ТГВ верхніх кінцівок



Інвазійна венографія

- історично контрастна венографія була першою лінією візуалізації для діагностики ТГВ і вважалася золотим стандартом
- незважаючи на ефективність, ця процедура є інвазійною, вимагає внутрішньовенного контрастування та опромінення
- венографія зараз проводиться рідко, за винятком випадків, коли інші дослідження дають непереконливі результати або розглядається одночасне втручання за допомогою катетера



Керівництва (рекомендації) щодо діагностики тромбозів глибоких вен (за *European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.*)

Для пацієнтів із підозрою на проксимальний тромбоз глибоких вен, коли ультразвукова оцінка є непереконливою або неможливою, слід розглянути можливість КТ венографії, МР венографії або інвазійної венографії

Recommendation 5

For patients with suspected proximal deep vein thrombosis where ultrasound assessment is inconclusive or not feasible, computed tomography venography, magnetic resonance venography, or venography should be considered.

Class	Level	References
Ila	C	Sampson <i>et al.</i> (2007), ³⁸ Karande <i>et al.</i> (2016), ³⁷ Dronkers, <i>et al.</i> (2016) ⁴²

Скринінг пацієнтів з неспровокованим венозним тромбозом на предмет наявності злоякісних новоутворень (за *European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.*)

- у 4-12% пацієнтів з неспровокованим венозним тромбозом виявляють злоякісні новоутворення (особливо у пацієнтів з рецидивним венозним тромбозом, пацієнтів похилого віку, чоловіків, курців, пацієнтів зі зниженою масою тіла, підвищеною кількістю тромбоцитів, анемією, хронічними захворюваннями легень, венозними тромбозами в анамнезі, після нещодавніх хірургічних втручань)
- злоякісне новоутворення у цих пацієнтів може бути інкурабельним
- згідно з результатами двох метааналізів екстенсивний скринінг злоякісних новоутворень у цих пацієнтів у порівнянні з лімітованим скринінгом* дозволяв виявляти більшу кількість злоякісних новоутворень, але це не призводило до значущого зменшення летальності в першій групі пацієнтів у порівнянні з другою групою

* лімітований скринінг з метою виявлення злоякісних новоутворень включає в себе анамнез, огляд пацієнта, додаткові тести за ознакою статі (в чоловіків (ПСА), жінок (мамографія, КТ черевної порожнини та малого тазу)

Скринінг пацієнтів з неспровокованим венозним тромбозом на предмет наявності злоякісних новоутворень (продовження (за *European Society for Vascular Surgery (ESVS)*, 2021 р.)

Пацієнтам із неспровокованим тромбозом глибоких вен рекомендується клінічне обстеження та скринінг раку за ознакою статі, на відміну від рутинного широкого скринінгу на приховані злоякісні новоутворення

Recommendation 8

For patients with unprovoked deep vein thrombosis, clinical examination and sex specific cancer screening, as opposed to routine extensive screening, for occult malignancy is recommended.

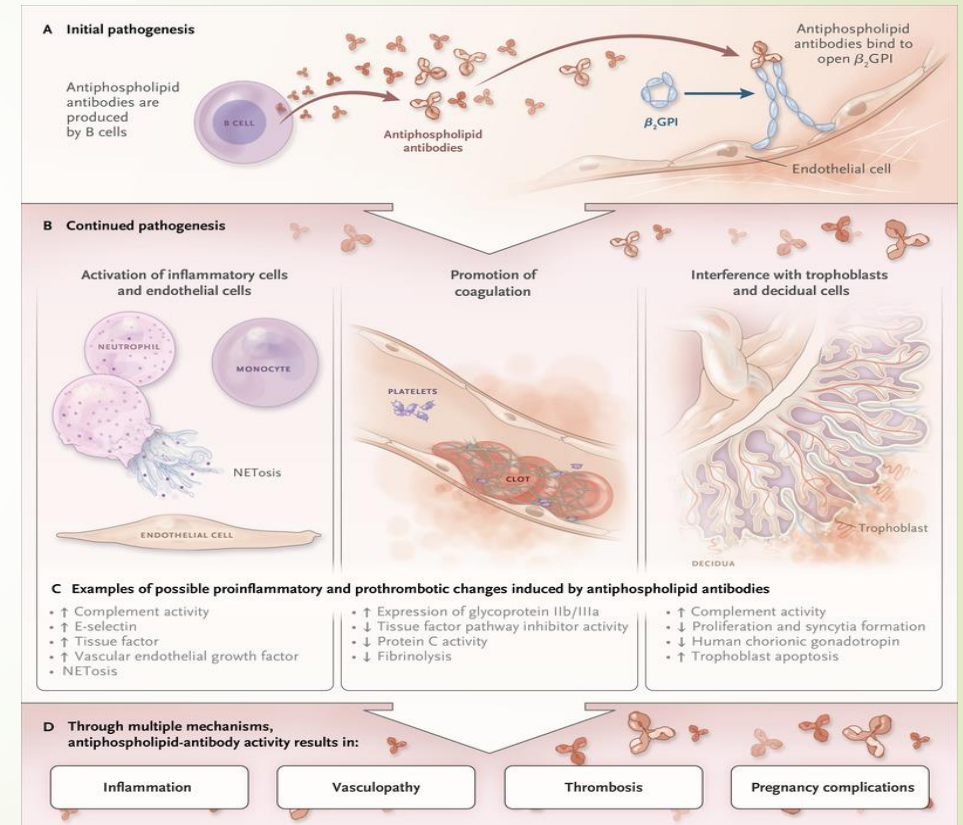
Class	Level	References
I	A	Zhou <i>et al.</i> (2017), ⁵⁶ Klein <i>et al.</i> (2017), ⁵⁷ Kleinjan <i>et al.</i> (2012) ⁶⁰

Діагностика антифосфоліпідного синдрому у пацієнтів з неспровокованими венозними тромбозами (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

- Антифосфоліпідний синдром (АФС) є аутоімунним системним захворюванням, що характеризується рецидивуючими тромботичними подіями та/або патологією вагітності, асоційованою з наявністю антифосфоліпідних антитіл*
- ключова відмінність між АФС та іншими тромбофіліями полягає у тому, що він може спричинити тромбоз будь-яких судин, а не лише вен, і тому АФС є важливою причиною інсульту в молодому віці, тромботичного інфаркту міокарда та дисфункції плаценти
- антифосфоліпідні антитіла — це антитіла, які зв'язують білки, які самі утворюють комплекси з негативно зарядженими фосфоліпідами, зокрема бета-2 глікопротеїном I
- для того, щоб виявити антифосфоліпідні антитіла, необхідні три лабораторні тести (важливо зробити всі три)**:
 - вовчаківий антикоагулянт (це явище, яке виникає in vitro, при якому антифосфоліпідне антитіло уповільнює утворення тромбу, подовжуючи час згортання крові; він не є тестом на системний червоний вовчак та антикоагулянтom in vivo)
 - антикардіоліпінові антитіла
 - антитіла до бета-2 глікопротеїну I

* Критеріальний і некритеріальний антифосфоліпідний синдром: концептуальні питання діагностики/ Головач І.Ю., Чіпко Т.М., Лазоренко О.О./ Український ревматологічний журнал. № 85 (3) 2021

** Оскільки можуть утворюватися тимчасові антифосфоліпідні антитіла, тести необхідно провести повторно через 12 тижнів



Переглянуті Сіднейські критерії (2006) для антифосфоліпідного синдрому

Клінічні критерії	Визначення
1. Судинний тромбоз	Один або кілька епізодів тромбозу венозних, артеріальних або дрібних внутрішньорганних судин будь-якої локалізації. Тромботична подія має бути підтвердженою за допомогою інструментальних методів або морфологічно
2. Акушерська патологія	а) Один або більше неояснених епізодів смерті морфологічно нормального плода на або після 10-го тижня вагітності, з нормальною морфологією плода, що задокументовано при ультразвуковому або патоморфологічному дослідженні плода; або б) один або більше епізодів передчасних пологів морфологічно нормального новонародженого до 34-го тижня вагітності внаслідок еклампсії або тяжкої прееклампсії, яку діагностовано на підставі стандартних критеріїв або діагностичних ознак плацентарної недостатності; або в) три або більше неояснених спонтанних абортів поспіль на терміні до 10 тиж вагітності при відсутності у матері анатомічних і гормональних порушень і при виключенні хромосомних причин по материнській або батьківській лінії
Лабораторні критерії	Визначення
1. Вовчаковий антикоагулянт	У плазмі крові міститься вовчаковий антикоагулянт, виявлений 2 або більше разів протягом принаймні 12 тиж, при проведенні дослідження на підставі рекомендацій Міжнародного товариства з вивчення тромбозів і гемостазу
2. Антитіла до кардіоліпіну IgG або IgM	Наявні в плазмі або сироватці крові в середньому або високому титрі (>40 ОД/л) або більше 99 перцентилів двічі з інтервалом не менше 12 тиж відповідно до стандартизованого ІФА
3. Антитіла до β_2 -глікопротеїну I IgG або IgM	Наявні в плазмі або сироватці крові в титрі більше 99 перцентилів двічі з інтервалом не менше 12 тиж відповідно до стандартизованого ІФА

- діагноз певного АФС встановлюється за умов наявності у пацієнта хоча б одного клінічного і одного лабораторного критеріїв згідно з діагностичними Сіднейськими критеріями АФС
- важливе значення має тривалість наявності позитивних результатів лабораторних тестів, оскільки висловлені припущення щодо можливого транзиторного підвищення титру антифосфоліпідних антитіл, які не мають патогенетичного зв'язку з АФС
- безсимптомне носійство антифосфоліпідних антитіл не є рідкістю в клінічній практиці, що призводить до гіпердіагностики АФС, тому в Сіднейських критеріях інтервал між повторними дослідженнями подовжений до 12 тижнів
- діагноз АФС є не правомірним, якщо між результатами позитивних тестів на антифосфоліпідних антитіл і клінічними ознаками є інтервал менше 12 тиж та/або більше 5 років
- умовно виділяють первинний і вторинний АФС, асоційований з іншими аутоімунними захворюваннями, найчастіше із системним червоним вовчаком
- високий ризик рецидиву тромбозів (незважаючи на антикоагулянтну терапію) відмічають у пацієнтів із «потрійною позитивністю» за антифосфоліпідними антитілами (ВА + аКЛ + анти- β_2 -ГП1), «подвійною позитивністю» за антифосфоліпідними антитілами (у будь-якій комбінації) і позитивністю за ВА в двох і більше дослідженнях
- частота рецидиву тромбозів при АФС становить 16,6%, а розрахунковий ризик рецидиву — 3,3% на одного пацієнта на рік, а у хворих із «потрійною позитивністю» за антифосфоліпідними антитілами — 12,2% через 1 рік; 26,1% — через 5 років і 44,2% — через 10 років; у нелікованих пацієнтів з АФС ймовірність повторних тромбозів коливається в межах 19–29% на рік

Основні спадкові та набуті тромбофілії (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

Спадкові тромбофілії	Набуті тромбофілії	Інші тромбофілії
Дефіцит антитромбіну	Антифосфоліпідні антитіла	Гемолітичні стани, наприклад, гемолітичні кризи при гемолітичній анемії
Дефіцит протеїну С	Пароксизмальна нічна гемоглобінурія	Будь-які запальні захворювання та інфекції (пневмонія, ревматоїдний артрит, запальні захворювання кишечника, системний червоний вовчак, хвороба Адамантиадеса-Бехчета)
Дефіцит протеїну S	Мієлопроліферативний синдром з мутацією JAK2V617F	Нефротичний синдром (втрата антитромбіну з сечею)
Фактор Лейдена		
Резистентність до активованого протеїну С		
Варіанти протромбіну G20210A		
Дисфібриногенемія		
Фактор XIIIval		
Фібриноген (G) 10034T		
A та/або B алелі груп крові		
Протромбін Yukuhashi (II R596L)		

Раніше включали мутації гомоцистеїну та метилентетрагідрофолатредуктази C677T, але зараз вони виключені з тестування в більшості центрів, оскільки ризик, пов'язаний з ними щодо ВТЕ, є слабким

Групи пацієнтів, яким рекомендоване виконання тестів на виявлення тромбофілії (за *European Society for Vascular Surgery (ESVS)*, 2021 р.)

- пацієнти із першим неспровокованим ТГВ з метою виявлення високого ризику рецидиву; це особливо стосується молодих пацієнтів (віком до 40-45 років), в яких частота тромбофілії набагато вища, ніж у літніх людей
- пацієнти із ТГВ незвичайної локалізації (наприклад, тромбозом церебральної вени), і особливо ті, де ТГВ не був спровокований та хто має сімейний анамнез ВТЕ першого ступеню (особливо у осіб, які молодші 45 років)
- жінки з ТГВ (тестування на наявність антифосфоліпідного синдрому може бути особливо корисним у тих, у кого в анамнезі були повторні викидні, внутрішньоутробна смерть плода та інші пізні акушерські захворювання внаслідок ішемії плаценти, зокрема внутрішньоутробна затримка росту плода та прееклампсія)
- пацієнти, яким заплановані медикаментозне або хірургічне лікування з приводу інших захворювань (їм можуть бути призначені більш інтенсивні заходи тромбопрофілактики (щодо дози та/або тривалості) з огляду на ймовірно вищий ризик ВТЕ (у пацієнта з підтвердженою тромбофілією ризик рецидиву ВТЕ змінюється залежно від типу тромбофілії, і ризик більший при комбінованих дефектах)



Оптимальні часові рамки для проведення тестів на виявлення тромбофілії (за *European Society for Vascular Surgery (ESVS)*, 2021 р.)

- тестування на виявлення тромбофілії не слід проводити в гострому періоді після нещодавно перенесеного епізоду ВТЕ, особливо якщо пацієнт приймає гепарин, АВК або нові оральні антикоагулянти (НОАК), оскільки АВК і НОАК впливають на рівні протеїнів С і S, а також на рівень вовчакового антикоагулянта (ці тести краще проводити принаймні через два тижні після припинення прийому АВК або принаймні через три дні після припинення прийому НОАК)
- деякі тести (визначення рівня антитромбіну, генетичне тестування) можна проводити під час прийому АВК і НОАК
- аномальні (фенотипові) тести на тромбофілію завжди слід підтверджувати за допомогою проведення повторних досліджень в інший день
- оскільки виявлення комбінованої спадкової тромбофілії може суттєво вплинути на рішення щодо типу та тривалості антикоагуляції, пацієнтів із тромбофілією високого ризику слід скерувати до експерта з тромбофілії, який може надати відповідні рекомендації і забезпечити довгострокове спостереження за пацієнтом



Рекомендації щодо діагностики тромбофілій (продовження (за *European Society for Vascular Surgery (ESVS)*, 2021 р.)

Пацієнтам із неспровокованим тромбозом глибоких вен рутинне обстеження на наявність спадкової тромбофілії не рекомендується

Recommendation 10

For patients with unprovoked deep vein thrombosis, routine testing for inherited thrombophilias is not recommended.

Class	Level	References
III	C	Stevens <i>et al.</i> (2016), ⁷⁴ Connors (2017), ⁷⁵ Garcia-Horton <i>et al.</i> (2017) ⁷⁶

Рекомендації щодо діагностики тромбофілії (продовження (за *European Society for Vascular Surgery (ESVS)*, 2021 р.)

Для пацієнтів із неспровокованим тромбозом глибоких вен і сімейним анамнезом венозного тромбоемболізму серед родичів першого ступеню слід розглянути можливість тестування на спадкову тромбофілію

Recommendation 11

For patients with unprovoked deep vein thrombosis and a family history of venous thromboembolism in a first degree relative, testing for hereditary thrombophilia should be considered.

Class	Level	Reference
Ila	C	Moll (2015) ⁷⁷



Дякую за увагу!