**139. TROMBOFILNÍ STAVY**

 **trombofilie** = stav zvýšené pohotovosti ke vzniku trombů

 **tvorba** trombů v žilním systému u disponovaných jedinců vyvolána spouštěcím podmětem: operace, imobilita, gravidita, kombinovaná perorální kontrecepce, dehydratace, nádorové bujení, sklon k trombóze se zvyšuje s věkem (>60let), ...

 multifaktoriální onemocnění

 pokud je trombofilie včas poznána, je možno zabránit vzniku trombózy

příčiny: defekty inhibitorů koagulace, patologie koagulačních faktorů, nedostatečnost fibrinolytického systému

***hereditární trombofilie***

 příčina: vyšší produkce koagulačních faktorů či inhibitorů fibrinolýzy

 nižší produkce nebo porucha některých koagulačních faktorů

 spojeny s některými metabolickými poruchami

 *1) bodová mutace 3´-UTR (v nepřepisované oblasti) mRN protrombinu 🡪* vede ke ↑ produkce **protrombinu**

 *2) zvýšené riziko vzniku trombózy u:*

nálezu zvýšené hladiny faktoru XI

 faktoru VIII (u cca 10% populace

 faktoru IX (cca u 10% populace, 2-3x ↑ riziko)

 *3) nedostatek některého z přirozených inhibitorů koagulace nebo porucha jeho funkce*

jedná se zejména o tyto inhibitory koagulace: deficit antitrombinu, nedostatek inhibitoru koagulace proteinu C, deficit nebo dysfunkce dalšího proteinu C (tzv. APC rezistence)

 *Leidenská mutace*

 rezistence k aktivovanému proteinu C – bodový molekulární defekt faktoru V v místě proteolytického působení aktivovaného proteinu C

 3- 12% evropské populace

 nacházíme cca u 40% osob, které prodělaly žilní trombózu

 tvoří až 50% všech vrozených trombofilií

 až 7x vyšší riziko hluboké žilní trombózy a 4-5x vyšší riziko její rekurence

 u heterozygotů se riziko zvyšuje až po přidružení dalších rizikových faktorů

 *defekty antitrombinu, proteinu C a S*

 homozygotní formy těchto defektů nejsou slučitelné se životem nebo jsou příčinou těžkých generalizovaných neonatálních trombóz

 v dospělosti heterozygotní formy

 defekty inhibitorů se často sdružují

 *dysfunkce nebo nedostatek některých koagulačních faktorů*

určité typy kongenitální dysfibrinogenemie (se zvýšenou odolností vůči fibrinolytickému systému) 🡪 některé jsou klinicky němé, u 25% pčítomny krvácivé projevy, u 20% sklon k trombotizaci

 dysfunkce faktoru XIII 🡪 může způsobit nestabilitu fibrinové sraženiny, spojenou s vyšším rizikem embolizace

 deficit nebo dysfunkce Hagemanova faktoru 🡪 může být spojen s ↑ rizikem vzniku tromboz

 *metabolické poruchy:*

hypercholehomocysteinemie

 vyvolána mutací genu pro cystathion β-syntetázu a genu pro pro reduktázu metylen tertrahydrofolátu 🡪 blokování mtbl metioninu i homocysteinu

 největší riziko v těhotenství a v šestinedělí

 možné i druhotné zvýšení – u osob s:

 chronickým deficitem vitaminu B12, kys. listonvé, vit B6, způsobené jejich nedostatkem v potracě

 s renální insuficiencí

 zvýšení lipoproteinu (a)

***získané trombofilie***

těhotenství:fyziologicky: 2.-3. trimestr–↑hladina: f. VII, f. VIII, protrombin, f. X, f. IX, f. XI a fibrinogenu

 inhibitorů fibrinolýzy

 patologické a současný výskyt některé z dědičných trombofílií nebo antifosfolipidového syndromu 🡪 dispenzarizace či profylaktická aplikace heparinu po celou dobu těhotenství

 zánětlivá reakce při infektu nebo po traumatu ši operaci v perioperačním období při tzv. hojivé reakci uvolnění **IL 1**, TNF-α, IFN γ 🡪 v cévním endotelu, bb hladké svaloviny a ve fibroblastech indukují syntézu dalších induktorů zánětlivé reakce (zejména **IL6**) 🡪 aktivace endotelu 🡪 exprimuje tkáňový faktor a adhezivní molekuly 🡪 přichycení bílých krvinek a krevních destiček na „zánětlivý“ endotel (pomocí uvolněných P-selektinů z Weibelových-Paladeho tělísek a de novo vzniklých E-selektinů, integrinů ICAM-1 a VCAM 🡪 společně s IL1 aIL6 vyvolají SYSTÉMOVOU REAKCI AKUTNÍ FÁZE 🡪 nárust CRP a jiných pozitivních proteinů akutní fáze, i některých koagulačních faktorů (fibrinogen, f. VII, f. VIII, inhibitor aktivároru plazminogenu PAI-1

 maligní proces

 trombofilie způsobená zvýšenou produkcí TNF- α a tkáňového faktoru

 zejména u diseminovaného (adeno) karcinomu

 trombofilii lze zařadit mezi paraneoplastické projevy – Teousseaův příznak migrující tromboflebitidy

 autoimunitní trombofilie

 antifosfolipidový syndrom: vznik autoprotilátek proti negativně nabitým fosfolipidům, které jsou uloženy na povrchu většiny buněk v lidském organismu – nazývány také jako LA = „lupus antikoagulans“ (u nemocných se SLE na jejich přítomnost upozorní prodloužení aPTT)

 LA jsou tvořeny IgG nebo IgM či jejich kombinací

 výskyt LA: u SLE, u jiných systémových chorob pojiva, zejména u žen, pacienti s maligními lymdomy, v průběhu některých infekčních chorob

 klinické projevi antifosfolipidového syndromu – značně hetergenní:

 trombotické příhody – v 60% žilní trombózy, 30% CMP, 10% jiné aa. trombózy

 často časté potraty 🡪 proto po opakovaných potratech provádíme vyšetření LA a antikardiolipinových protilátek typu IgM a IgG 🡪 IF + 🡪 nízkomolekulární heparin v profylaktických dávkách + 100mg ASA

**léky**

 léčba warfarinem může být zpočátku komplikována závažnými trombózami v důsledku rychlejšího poklesu inhibitorů koagulace
 další léky zatížené rizikem trombóz: *heparin* -trombocytopenie indukovaná heparinem

 *perorální kontraceptiva*

**onemocnění ledvin**

 nefrotický syndrom- ztráta inhibitorů koagulace močí

 renální selhání léčené dialýzou- zvýšený výskyt arteriálních trombóz**hyperhomocysteinémie**

 trombogenní účinek mechanismem poškození cévní stěny (především arteriální)

 forma- *vrozená*- defektu cystathion-syntázy nebo methyltetrahydrofolátreduktázy

 lehčí formy k urychlenému vývoji aterosklerózy a k trombózám
 těžké formy vedou k závažným vývojovým poruchám,
 *získaná* - deficit pyridoxinu, vitamínu B12 a kyseliny listové

**hyperviskózní syndrom**: polyglobulie, paraproteinémie, leukémie

**terapie**
 důležitá je prevence vzniku manifestní trombózy
 v rizikovém období (těhotenství, operace aj.) preventivně nízkomolekulární heparin
 časná mobilizace, rehabilitace u dlouhodobě ležících