



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Генетични и клинични аспекти на вродените тромбофилии и антифосфолипидния синдром



Д-р Ралица Сенкова
Виена Ин Витро Център

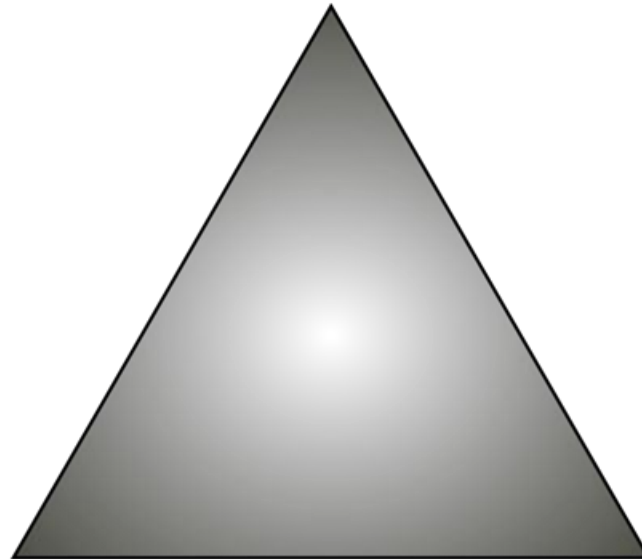
Триада на Вирхов



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Stasis of
blood flow



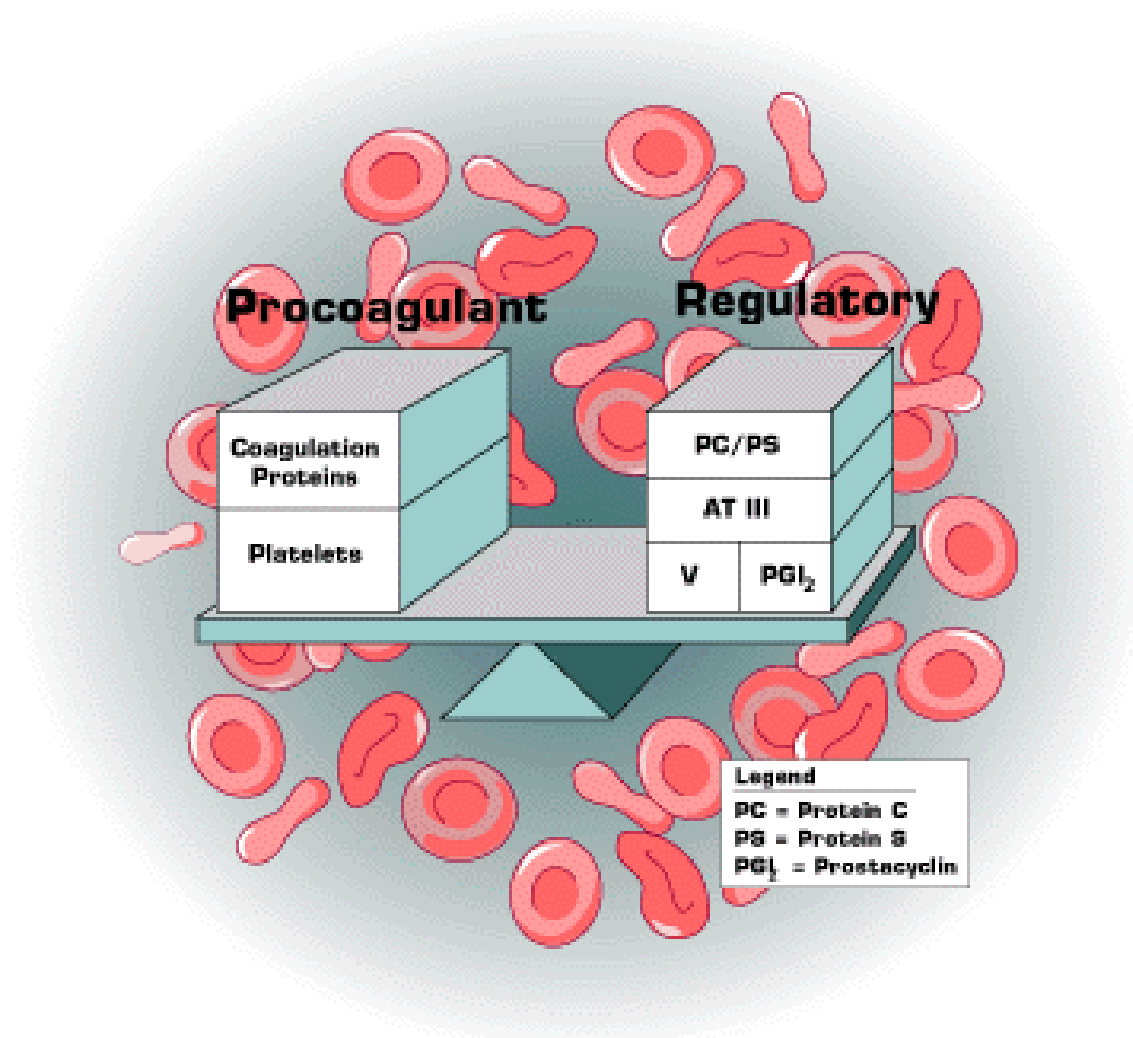
Endothelial
injury

Hypercoagulability



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



Формиране на фибрин + Разграждане на фибрин =
ХЕМОСТАЗА

Дефиниция



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- **Тромбофилия:**
 - предиспозиция към формиране на тромби в кръвоносните съдове с различна локализация вследствие на нарушен състав и свойства на кръвта;
 - хиперкоагулационно състояние.

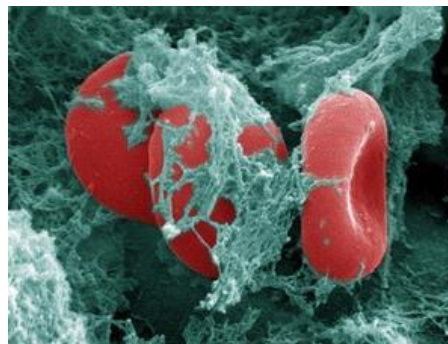


Схема 1. Коагулация



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

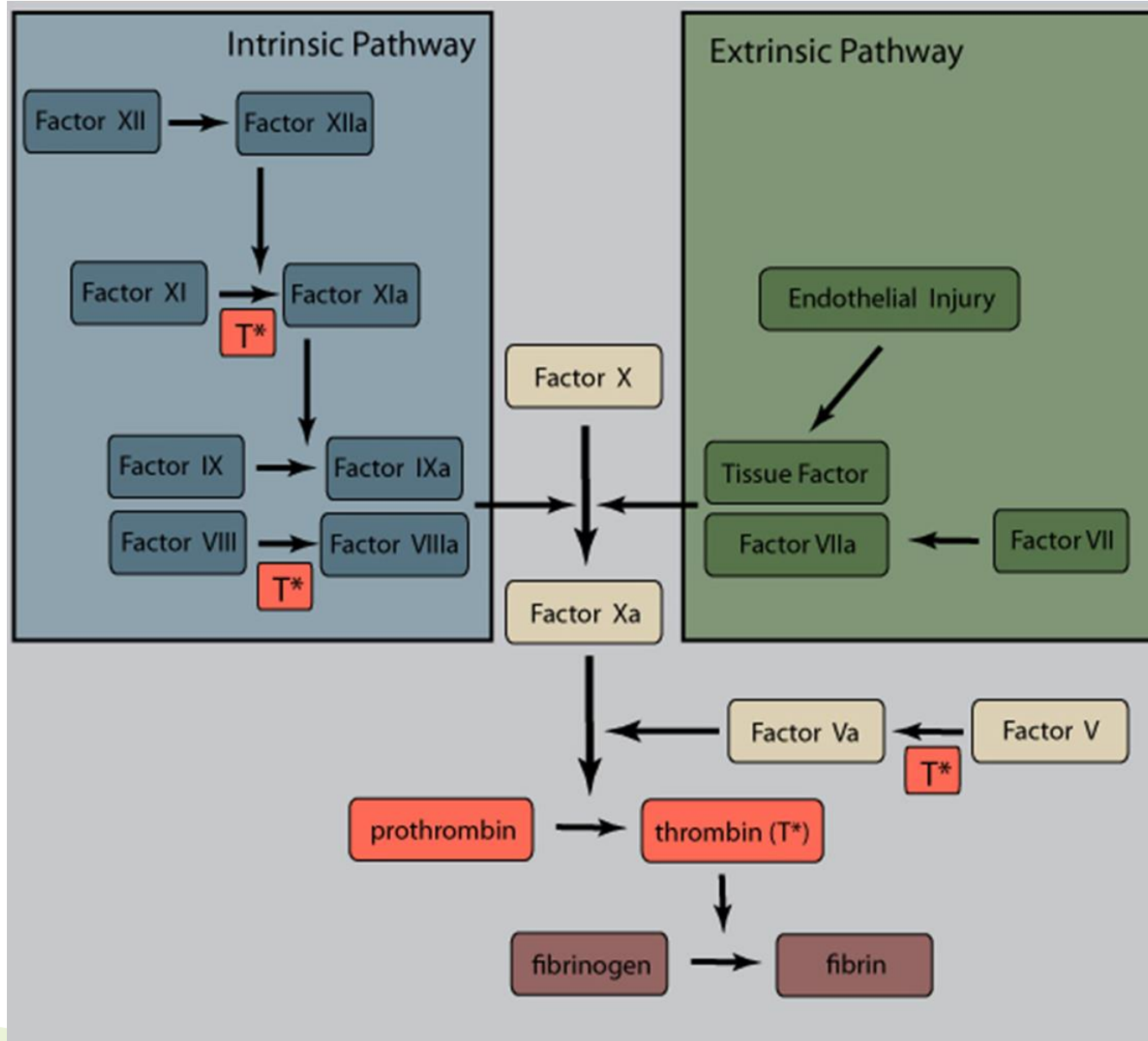
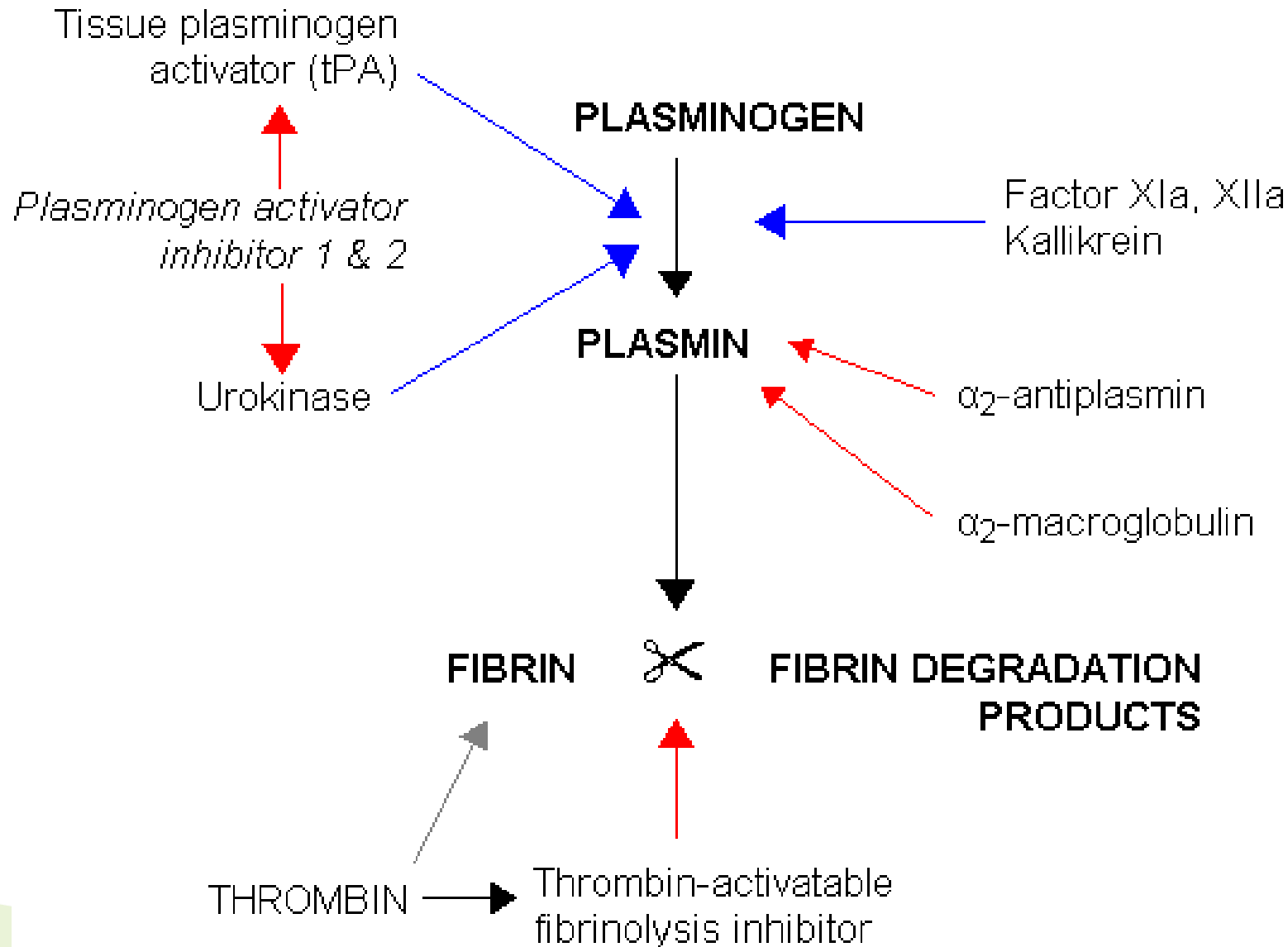


Схема 2. Фибринолиза.



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center





Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Класификация

- **Вродени** тромбофилии :
 - първични (вродени) нарушения в системата на хемостазата;
 - генетични мутации (полиморфизъм) на факторите, участващи в коагулационната и фибринолитична системи.
- **Придобити** тромбофилии:
 - свързани с промени в реологичните свойства и клетъчния състав на кръвта.
- **Комбинирани** тромбофилии.

Вродени тромбофилии



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

1. Повишени нива или функция на прокоагулантни фактори:

- Мутация на factor V Leiden (FVL)
- Мутация на протромбин G20210A
- Мутация на тромбомодулин
- Повишено ниво на фактор VII
- Повишено ниво на фактор VIII
- Повишено ниво на фактор IX
- Повишено ниво на фактор XI
- Повишен Липопротеин а
- Генетичен полиморфизъм на тромбоцитен гликопротеин

Вродени тромбофилии



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

2. Дефицит на естествени антикоагуланти:

- Дефицит на антитромбин
- Дефицит на протеин C
- Дефицит на протеин S
- Дефицит на фактор XII
- Мутация на PAI (\uparrow PAI-1, PAI-2)
- Дефицит на тъканния плазминогенен активатор (tPA)
- Дефицит на плазминоген
- Дефицит на Heparin Cofactor II
- Дефицит на histidine-rich glycoprotein

Таблица 1. Честота и риск от венозни тромбози през бременността във връзка с вродени тромбофилии.



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

Тромбофилии	Честота сред жените с ВТ през бременността (%)	Релативен риск от ВТ
FVL - хетерозиготи	8-44	5-7
FVL - хомозиготи	9-17	10-41
Протромбин G20210A - хетерозиготи	3-17	3-10
Протромбин G20210A - хомозиготи	—	—
Двойни хетерозиготи (FVL + Протромбин G20210A)	4-9	9-107
АТ дефицит <80% акт.	7-12	> 10
Дефицит протеин С	10	> 2
Дефицит протеин S	8	—



Вродени тромбофилии

3. Други:

- Дисфибриногенемия
- Хиперхомоцистеинемия:
 - дефицит на цистатионин бета-синтаза (нарушен метаболизъм на хомоцистеин чрез трансулфуриране);
 - C677T MTHFR генна мутация (предимно хомозиготи).

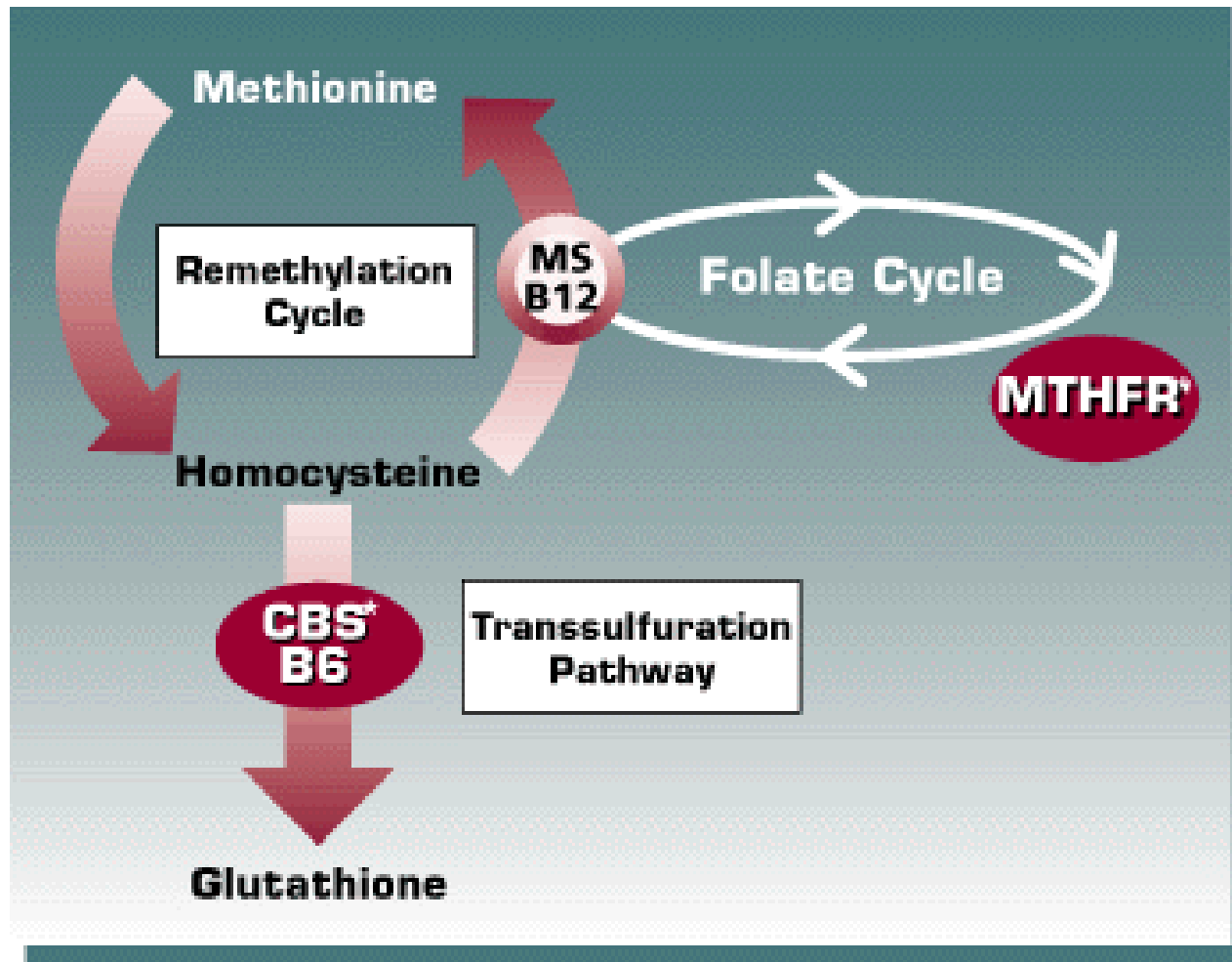


Схема 3. Метаболизъм на
хомоцистеина.

Вродени тромбофилии- генетични аспекти



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- **Factor V Leiden (FVL):**
 - G1691A в нуклеотидната верига → Arg506Gln в полипептидната верига;
 - резистентност към активирания протеин C (APC-R);
 - конформационна промяна → забавено инактивиране на FVL от к-с активиран протеин C+протеин S → удължен престой в циркулацията → хиперкоагулация.

Вродени тромбофилии- генетични аспекти



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

- Други мутации:
 - Arg306Thr – factor V Cambridge;
 - Arg306Gly – factor V Hong Kong Chinese

Вродени тромбофилии- генетични аспекти



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- Мутация в протромбиновия ген:
 - **Guanine20210Adenine**;
 - честота 0.7-4% в Европа;
 - повишено плазмено ниво на протромбин;
 - повишено ниво на тромбин;
 - нарушена инактивация на Va от aPC.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Придобити тромбофилии

- **Антифосфолипиден синдром:**
 - придобита тромбофилия
 - автоимунно заболяване, наличие на антифосфолипидни антитела в плазмата
 - първичен и вторичен (с други автоимунни заболявания)
 - тромботични и акушерски усложнения.
- **Хиперхомоцистеинемия** – дефицит на фолиева киселина, вит. В6, В12; хронични заболявания и медикаменти.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Придобити тромбофилии

- **Общи състояния:**
 - затлъстяване
 - продължително обездвижване
 - тежки травми
 - хирургични интервенции
 - сърдечно-съдови заболявания
 - злокачествени заболявания (вкл. миелопролиферативни заболявания)
 - орална хормонална контрацепция/хормонозаместителна терапия

Придобити тромбофилии



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

- **Свързани с бременността:**
 - напреднала възраст
 - многоплодна бременност
 - срок на бременността < 36 г.с.
 - Цезарово сечение



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Антифосфолипиден синдром

- Придобита тромбофилия;
- Автоимунно заболяване, наличие на антифосфолипидни антитела в плазмата;
- Първичен и вторичен (с други автоимунни заболявания); катастрофален АФС.
- Тромботични и акушерски усложнения.



ДФС - критерии

- Клинични критерии:
 1. Съдови тромбози:
 - ≥ 1 обективно потвърдени епизоди на венозна, артериална или тромбоза на малки кръвоносни съдове, независимо от тъкан и орган.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

ДФС - критерии

2. Акушерски усложнения:

- ≥ 3 последователни спонтанни аборти преди 10 г.с. (след изключване на анатомични, хормонални отклонения при жената, хромозомни аномалии при мъжа и жената);
- ≥ 1 мъртвораждания на морфологично нормален плод > 10 г.с. (документирано чрез ултразвуково изследване или директен преглед);
- ≥ 1 преждевременни раждания на морфологично нормално новородено преди 34 г.с. поради прееклампсия, еклампсия или плацентарна недостатъчност.



АФС - критерии

- Биологични критерии:
 - лупус антикоагулант LA в плазмата при две или повече изследвания през поне 12 седмици интервал;
 - антикардиолипинови антитела от IgG и/или IgM изотип в серум или плазма, в среден или висок титър при две или повече изследвания през поне 12 седмици интервал, чрез **ELISA**;



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

ДФС - критерии

- анти- β 2-гликопротеин-1 антитела от IgG и/или IgM изотип в серум или плазма (титър > 99ти персентил) при две или повече изследвания през поне 12 седмици интервал, чрез **ELISA**.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

АФС - критерии

- Други антифосфолипидни антитела:
 - анти-фосфатидил-серин
 - анти-фосфатидил-инозитол
 - анти-фосфатидил-етаноламин
 - анти-фосфатидилова киселина



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Патогенеза на АФС

- **Механизми, засягащи плацентарните клетки:**
 1. Тромбоза – неспецифичен механизъм
 2. Възпаление – активиране на комплемента
 3. Имуномодулация – активиране на TLR 4 от антифосфолипидните антитела
 4. Дефектна плацентация:
 - миграция – понижена експресия на IL-6 и STAT3
 - инвазия – понижена експресия на интегрин
 - диференциация – намалена секреция на bhCG и нарушено сливане на синцитиотрофобласта.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Патогенеза на АФС

- **Механизми, засягащи ендометриалните клетки:**
 1. Нарушена ангиогенеза
 2. Понижена секреция на VEGF
 3. Блокирана активация на NFkB (нуклеарен фактор – карра В)

Кой трябва да бъде изследван?



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- Тромбоза с нетипична локализация
- Рецидивиращи тромбози
- Фамилна обремененост за тромбози
- Възраст < 40 г.
- Хабитуални аборти/акушерски усложнения

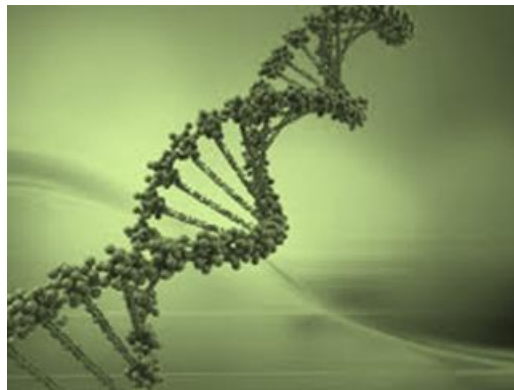


Таблица 2. Видове тромбофилии според клиничния риск



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

Високорискови тромбофилии	Нискорискови тромбофилии
Factor V Leiden R506Q – хомозиготи	Factor V Leiden R506Q - хетерозиготи
Протромбин G20210A - хомозиготи	Протромбин G20210A - хетерозиготи
Двойни хетерозиготи – хетерозигот по Factor V Leiden R506Q и хетерозигот по Протромбин G20210A	Дефицит на протеин С
Дефицит на антитромбин	Дефицит на протеин S
Комбинирани	Излишък PAI
	Хиперхомоцистеинемия – мутации на MTHFR C677T и MTHFR A1298C



Клинични изяви

- **Венозни тромбози:**
 - дълбока венозна тромбоза на крайниците
 - белодробен тромбемболизъм
 - повърхностен тромбофлебит
 - мезентериална венозна тромбоза (рядко)
 - тромбоза на мозъчни вени (рядко)
- **Артериални тромбози:**
 - мозъчен инсулт, преходни исхемични атаки
 - инфаркт на миокарда
- **Тромбоцитопения при АФС.**
- **Акушерски усложнения.**

Коагулационно състояние при нормална бременност



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- Увеличени концентрации на фактор VII, VIII, X, von Willebrand, фибриноген.
- Протромбин F1+2 и тромбин-антитромбин комплекси – увеличени.
- Нивата на PAI-1 са увеличени 3X.
- Нивата на PAI-2 (от плацента) се увеличават значително през трети триместър.
- Понижени нива на тъканен плазминогенен активатор.

Коагулационно състояние при нормална бременност



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- **Понижени естествени антикоагуланти:**
протеин S (активна, несвързана форма),
протеин C и АТ III – понижени нива.
- **Повишена тромбоцитна активация:**
 - повишена продукция на тромбоксан;
 - понижена чувствителност към простациклин.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Акушерски усложнения

- Имплантационни неуспехи
- Ранни и късни спонтанни аборти
- Хабитуални аборти
- Прееклампсия (еклампсия, HELLP при АФС)
- Отлепване на плацентата
- Преждевременно раждане
- Мъртвораждания
- Интраутеринна ретардация на плода
- Неуспешни IVF процедури

Тромбопрофилактика през бременността



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- **Препоръчва се при:**
 - Високорискови тромбофилии
 - Нискорискови тромбофилии и предходен тромботичен инцидент и/или акушерско усложнение
 - Фамилна анамнеза за тромботични инциденти през бременността
 - При пациенти с предшестващи непровокирани или естроген-свързани тромботични инциденти.

Тромбопрофилактика през бременността



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- **Не се препоръчва при:**
 - Липса на тромбофилии
 - Нискорискови тромбофилии без предходни тромботични инциденти
 - Предходни тромботични инциденти, дължащи се на временен рисков фактор (по преценка).



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Профилактика и терапия

- **Първична** тромбопрофилактика – при асимптомни пациенти.
- **Вторична** тромбопрофилактика – предпазва от рецидиви.
- Терапия на остри тромботични състояния или акушерски усложнения.

Медикаменти



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

- Аспирин.
- Нефракциониран хепарин/Нискомолекулярни хепарини
- Перорални антикоагуланти
- Комбинация от аспирин и нискомолекулярни хепарини



Тромбопрофилактика и терапия през бременността



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- **Ниски дози аспирин: 60-150 mg/дн.**
 - необратимо инхибиране на циклооксигеназата в тромбоцити и макрофаги – ↓тромбоксан, тромбоцитна агрегация и вазоконстрикция;
 - синтез на левкотриени - ↑IL-3 (имплантация и плацентация).

Тромбопрофилактика и терапия през бременността



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- Средство на първи избор – **нискомолекулярни хепарини/нефракциониран хепарин ± аспирин**:
 - повишава се инхибиращия ефект на антитромбин III (инх. на тромбин, фактори VII, XI, IX, X);
 - не преминават плацентарната бариера;
 - категория В и С (хепарин) според FDA ;
 - приложение в следродилния период – хепаринът не се абсорбира през храносмилателния тракт.

Тромбопрофилактика и терапия през бременността



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- **Перорални антикоагуланти – вит. К антагонисти:**
 - не се препоръчват през първи и втори триместър;
 - категория X;
 - приложение в следродилния период – неактивни метаболити преминават в кърмата.



Лечебни схеми

Антикоагулант	Профилактична доза	Терапевтична доза
1. Нискомолекулярни хепарини:		
Nadroparin	2850 IU/0,3 ml веднъж дневно	171 IU/kg веднъж дневно
Enoxaparin	40 mg дневно, 30 mg два пъти дневно	1,5 mg/kg дневно 1 mg/kg два пъти дневно
Dalteparin	5000 IU дневно	200 IU/kg дневно 100 mg/kg два пъти дн.
Tinzaparin	4500 IU дневно	175 IU/kg дневно
2. Нефракциониран хепарин: - фиксирани дози - адаптирани дози	5000-7000 IU всеки 12 ч.- първи триместър 7500-10000 IU всеки 12 ч. – втори триместър 10000 IU всеки 12 ч. – трети триместър	i.v. aPTT 2.0-2.5 или s.c. на 12 ч. aPTT 1.5-2.5



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Мониторинг и рискове

- Нискомолекулярни хепарини – чрез мониториране на нивата на анти-Ха (0,5-1,2 U/ml)
- Нефракциониран хепарин – чрез постигане на aPTT 2.0-2.5
- Антидоти:
 - протамин сулфат - хепарини
 - вит. К – перорални антикоагуланти



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Мониторинг и рискове

- **Рискове от терапията:**
 - кръвене (особено в периода на раждане)
 - епидурален хематом при регионална анестезия
 - хепарин-индуцирана тромбоцитопения
 - хепарин-индуцирана остеопороза
 - хепарин-зависими IgG антитела
 - фетална хеморагия и кумаринова ембриопатия (6-12 г.с.) при перорални антикоагуланти (преминават плацентарната бариера)

Тромбопрофилактика и терапия при раждане и постпартален период



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- Елективно индуцирано раждане и цезарово сечение – 12 ч. след профилактична доза НМКХ и 24 ч. след терапевтична доза.
- 12 ч. след неусложнено раждане и добра хемостаза – възобновяване.
- Постпартален период – до 6-8 седмици, НМКХ или перорални антикоагуланти (INR 2.0-3.0).



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Други антикоагуланти

- **Директни фактор Ха инхибитори :**
 - увеличава антикоагулантната активност на антитромбин III 1000X;
 - не инхибира тромбин (разлика с хепарин);
 - при хепаринова непоносимост (алергични реакции и HIT);
 - може през бременността (недостатъчно клинични проучвания).



Други антикоагуланти

- **Директни тромбинови инхибитори:**
 - рекомбинантни деривати на хирудин;
 - при контраиндикации за хепариново лечение (алергични реакции и HIT).

Алтернативна терапия при АФС



Виена Ин Витро Център

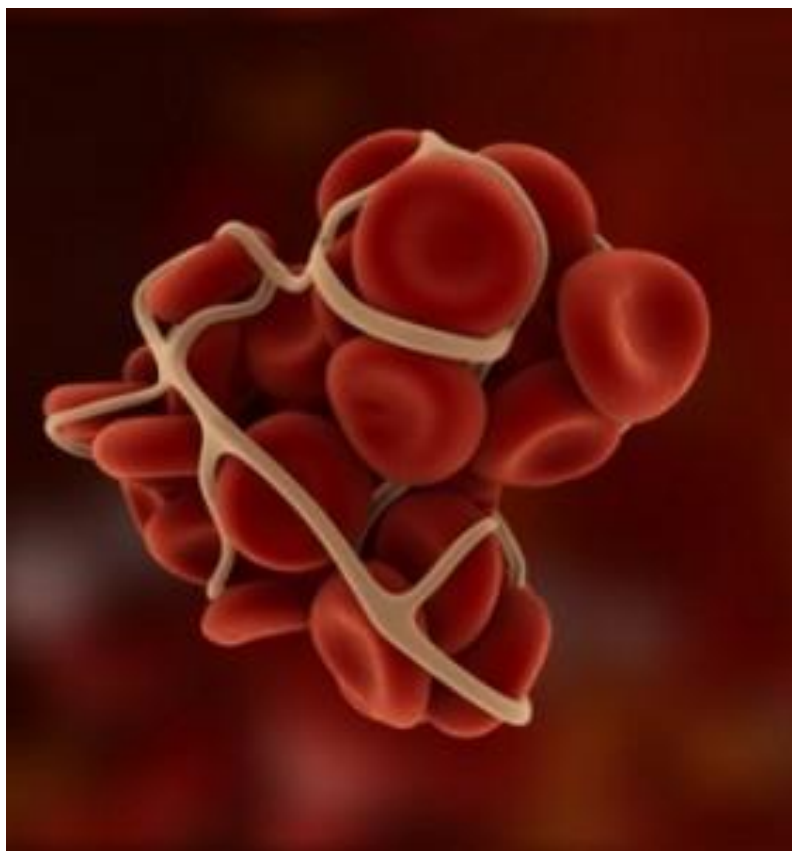
Vienna In Vitro Center

- Кортикостероиди
- Хидроксихлороквин
- Интравенозни имуноглобулини
- Плазмафереза
- Нови разработки: инхибитори на вътреклетъчни сигнални молекули – p38-mitogen – protein kinase (p38-MARK), NFkB.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center





Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!



Благодаря, мамо.
Благодаря, тате.
Благодаря, Виена Ин Витро.



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

*Love meets life...
...it's a miracle!*



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

Виена Ин Витро Център

МБАЛ „Токуда Болница София“, ет. 9
бул. „Никола Вапцаров“ 51Б,
София 1407, България

www.vienna-ivf.com; office@vienna-ivf.com

телефон 1: +359 2 42 00 281

телефон 2: +359 2 403 4227

мобилен: +359 882 70 99 48