

ТРОМБОФИЛИЯ

Индикации за провеждане на изследване



г-р М. Анастасова-Постаджиян,
г-р В. Върбанова,
проф. г-р Ю. Райнов

Клиника по
хематология, ВМА,
гр. София

Въведение и класификация

Понятието тромбофилия включва нарушения на коагулационната или фибринолитичната система, които се проявяват с тромбоза в артериалното или венозно русло. Клиничната значимост на състоянието тромбофилия се определя от повишения риск за възникването на тромбоемболични усложнения (ТЕ), особено на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) – дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна тромбоемболия (БТЕ).

В зависимост от патогенетичната причина тромбофилията се класифицира като наследствено, придобито или смесено състояние. На Табл. 1 е представена класификация на тромбофилиите, свързани с основните състояния, водещи до това хемостазно нарушение^[1].

Водещи наследствени рискови фактори за възникване на тромбофилия са мутация във фактор V (фактор V G1691A на Лайден), протромбин (G20210A), дефицит на естествените антикоагуланти протеин С, S и антитромбин III^[2].

Най-честата наследствена тром-

бофилия е резултат от единичен нуклеотиден полиморфизъм (single nucleotide polymorphism – SNP), водещ до замяна на аргинин с глутамин на 506 място във фактор V с автосомно-доминантно унаследяване. Честотата сред кавказката раса е 3-8%, и значително по-ниска при афроамериканци – 1.2%. Патогенетично нарушението се изразява в резистентност на фактор V към активирувания протеин С. Клиничната изява се характеризира с тромбоза на дълбоките вени на долните крайници. По-редки локализации на ТЕ инциденти са повърхностните вени на долните крайници, портална и мозъчни вени. Лабораторен показател за скриниране на резистентност на фактор V към активирувания протеин С, е активираното парциално тромбoplastично време (АРТТ). Изследва се в присъствието и при липсата на стандартизирано количество активиран протеин С. Двете времена на кръвосъсирване се представят като активирано протеин С съотношение. При мутация съотношението е намалено. Доказване на мутацията се верифицира с генетичен анализ на фактор V на Лайден.

Втората по честота наследствена тромбофилия е в резултат на

мутация в гена за протромбин, определена от SNP, водещ до замяна на гуанин с аденин на позиция 20210 в кодиращия ген за протромбин. Честотата на мутацията варира между 0.7-4% сред кавказката раса. Хетерозиготните носители на гена са с 30% по-високи плазмени нива на протромбина в сравнение с общата популация. Наличието на мутацията се асоциира с повишен риск от рецидив на венозен тромбоемболизъм. Носителството на мутацията се доказва чрез генетично изследване.

Антитромбин III е витамин К независим гликопротеин, принадлежащ към групата на естествените инхибитори на кръвосъсирването – серпини. Синтезира се в клетките на черния дроб. Ролята му в коагулационната хомеостаза е на естествен антикоагулант, инхибиращ основно тромбин, фактор IIa, Ха, и в по-малка степен IXa, XIa и XIIIa. Две области в молекулата на антитромбин III са отговорни за функцията му, едната каталитична, осигуряваща протеолитичната му активност и хепарин-свързваща област. Вроденият дефицит се унаследява автосомно доминантно. Пациенти са хетерозиготи за антитромбин III дефицит. Хомозиготното носи-

телство е несъвместимо с живота. Описани са два вида дефекти – количествен и качествен. Вроденият дефицит е с ниска честота и се смята за най-тежката наследствена тромбофилия, асоциирана с над 20 пъти по-висок риск от тромбоза. Изявява се предимно с дълбока венозна тромбоза предилекционно на долните крайници и в илеофему-

ралната област във втората и третата декада от живота. Обикновено тромботичното събитие е придружено или предизвикано от придобит рисков фактор – операция, травма, естрогенова употреба, лечение с L-аспарагиназа или инфекция. Нови данни посочват нисък риск от тромбоза при бременност. Придобити състояния на дефицит се срещат

при дисеминирана интравазална коагулация (ДИК), сепсис, чернодробна недостатъчност, нефрозен синдром. Доказването на дефицит на антитромбин III е чрез функционален тест. Лечение с хепарин при активна тромбоза може да намали нивата на антитромбин III с около 30%.

Дефицитът на протеин С и S също е наследствен или придобит, ко-

таблица 1

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ТРОМБОФИЛИИТЕ

Наследствени	Придобита тромбофилия	Комбинирана или неясна етиология
Фактор V Лайден (FVL) хомозиготно и хетерозиготно носителство	Антифосфолипиден синдром	Дефицит на антитромбин
Генна мутация за протромбин (PGM) хомозиготно и хетерозиготно носителство	Миелопролиферативни неоплазии	Дефицит на протеин С
FVL + PGM двоино хетерозиготно носителство	Пароксизмална нощна хемоглобинурия	Дефицит на протеин S
Принадлежност към кръвна група А, В, АВ	Активна неоплазия	Повишена активност на фактори V-IX
MTHFR, A1298C	Нефрозен синдром	Дисфибриногенемия
Ендотелен протеин С рецепторен полиморфизъм	Хронични възпалителни заболявания на червата	Хиперхомоцистеинемия
Фактор XIII Ieu34val	Системен лупус еритематозус	Дефицит на плазминоген
Протеин Z полиморфизъм	Облитериращ тромбангит	Повишена активност на инхибитор-1 на плазминогена
ADAMS13 полиморфизъм	Болест на Бехтереv	Нива на фактор на Вилебранг
Полиморфизъм на ангиотензин конвертиращ ензим	Застойна сърдечна недостатъчност по време на хоспитализация	
Полиморфизъм на тромбомодулин	Дихателна недостатъчност по време на терапия	
Мъжки пол	Бременност	
Дълги долни крайници	Затлъстяване	
Висок ръст	Напреднала възраст	
	Дълго пътуване	
	Употреба на естрогенов препарат	
	Употреба на стероида	

личествен или качествен. Двама фактора са витамин К зависими естествени антикоагуланти, синтезирани в черния дроб. Протеин С се активира от комплекса тромбин-тромбомодулин. В резултат активираният протеин С заедно с кофактора протеин S инхибират прокоагулантните фактори Va, VIIIa. Познатите наследствени синдроми, свързани с дефицит на протеин С са три: ВТЕ при младежи и възрастни, неонатална фулминантна пурпура и варфарин предизвикана некроза на кожата. Придобит дефицит на протеин С и S се наблюдава при чернодробни заболявания, употреба на витамин К антагонисти, ДИК, дефицит на витамин К. Някои състояния (като остра тромбоза, бременност и прием на естрогени) намаляват нивата на протеин S. Скринингът за дефицит е чрез измерване на концентрацията на свободния протеин S.

Други наследствени рискови фактори за тромбофилия са кръвногруппова принадлежност към група А, В, АВ, повишени стойности на хомоцистеин и др. (Табл. 1). Натрупват се все повече данни за значението на различните мутации в гена на метилен тетрахидрофолат редуктазата (MTHF). Най-разпространената точкова мутация в MTHF е C677T, но е отхвърлена клинична връзка на носителството ѝ с риска от тромбоза, поради което се приема, че изследването му няма практическа стойност. Противоположно мутацията A1298C в MTHF се асоциира с повишен риск от ТЕ инциденти. Друг генетично предетерминиран рисков фактор за тромботични усложнения е завишената активност на фактор VIII. Въпреки че точната генетична абнормност не е изяснена, се допуска, че активността е свързана с кръвногрупповата принадлежност и нивата на хомоцистеин.

Значително по-многообразни и многофакторни са придобитите тромбоемболични състояния. Едно от най-честите и дискутабилни състояния, водещи до повишена склонност към тромбози, е антифосфолипидният синдром. Клинико-патологичната диагноза се характеризира с тромбоза и спонтанни аборти. Антифосфолипидните антитела са придобити автоантитела специфични към фосфолипидите и техните свързващи протеини като кардиолипин, бета-2 гликопротеин-1, протромбин и др. Критерии за поставяне на диагноза са един или повече клинични епизода на обективно доказана венозна или артериална тромбоза, едно или повече настъпили мъртви раждания на морфологично нормален фетус $\geq 10^{\text{ма}}$ г.с.; едно или повече преждевременни раждания на морфологично нормален плод преди 34^{ма} г.с. поради еклампсия, тежка прееклампсия или плацентарна недостатъчност; три или повече необясними спонтанни аборта преди 10^{ма} г.с.

Кога обичайно се провежда тест за тромбофилия: преди или след преживян тромбоемболичен инцидент? Има ли значение времето на провеждане на теста?

Тест за тромбофилия се назначава и провежда след регистриран ТЕ инцидент. За адекватна интерпретация на получените резултати от основно значение е спазването на определен времеви диапазон. При провеждане на теста е необходимо спиране или отлагане на антикоагулантна терапия или спазването на гвустъпалния подход^[3]. „Първото стъпало“ обхваща тестовете, които могат да се приложат в условията на антикоагулантно лечение като генетичен скрининг за мутации във фактор V,

протромбин, скрининг за наличие на антифосфолипидни антитела към кардиолипин, бета-2 гликопротеин-1, протромбин. При негативен резултат се преминава към тестовете от „второ стъпало“: количествени и функционални тестове за протеин С, протеин S и анти тромбин III, които изискват спиране на антикоагулантна терапия. При прием на витамин К антагонисти е необходим период от две до четири седмици, при употреба на нови орални антикоагуланти (като rivaroxaban/арихабан) е необходим период от два дни. Резултатите могат да се комприментират при активна тромбоза, сепсис, бременност.

Препоръки при пациенти, приемащи естрогенов препарат и пациенти в гетерогенна възраст с фамилен анамнез за тромбофилия

Препоръките на различните ръководства са противоречиви^[1,4,5]. Общоприето е становището, че не се препоръчва рутинното провеждане на изследването, освен в случаите на неясна фамилен анамнез, когато резултатите от проведения скрининг имат значение за терапевтичното поведение при необходимост от употреба на естрогенови препарати или при проследяване и протекция на бременността.

Препоръки при пациенти с първи провокиран и непровокиран венозен тромбоемболизъм

При провокиран първи ВТЕ (тежка травма, фрактура на долен крайник, протезиране на бедрена и колянна става, тежка травма, прекаран миокарден инфаркт през последните 3 месеца, хоспитализация поради предсърдно мъждене/трептене през предходните три месеца и др.),

ФАКТ

Повърността на човешкия език е покрита със 100 папили.



рискът от рецидив на ВТЕ е 0.5% по-висок в сравнение с пациенти, при които провокиращ фактор не е идентифициран и при тях се допуска, че причина за възникването на първия инцидент вече е известна. При пациенти с първи ВТЕ без установен провокиращ момент скрининг за тромбофилия се препоръчва само в случаите на млади пациенти (възраст под 50 год.) или при възникването на втори инцидент. АССР (American College of Chest Physicians) не препоръчва провеждането на тест за тромбофилия при пациенти с първи непровокиран ТЕ инцидент, а продължителна антикоагулантна терапия, освен ако не е голям рискът от кървене.

Кои пациенти подлежат на изследване за тромбофилия?

Тест за тромбофилия се препоръчва при пациенти с^[6]:

- Рецидивиращ ВТЕ.
- Първи епизод на ВТЕ на възраст <50 години с наличието на слаб провокиращ фактор.
- Изразена фамилна анамнеза за ВТЕ при един или повече родственици от първи ред.
- Необичайна локализация на ВТЕ: корем, ЦНС.

тромбофилия не повлиява преживяемостта, както и риска от пост-флебитен синдром при пациенти с анамнеза за ДВТ.

Разработени са нови модели, включващи мултигенетични и клинични маркери, които биха подобрили ползите от изследването, но те са обект на допълнителни проучвания. ■

Заклучение

Тромбофилията е един от многото доказани рискови фактори за развитието на ВТЕ – ДВТ, БТЕ и артериални тромбози. Въпреки дългогодишните проучвания върху патогенетичните механизми асоциирани със състоянието тромбофилия, нито едно рандомизирано проучване не доказва категорично ясна полза от провеждането на скрининг за пациента. Наследствената

книгопис:

1. Stevens SM, Ansell JE. Thrombophilic Evaluation in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017; 38(1):107-120.
2. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149(2):209-220.
3. Stevens SM. Role of thrombophilia testing: con. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39(3):379-391.
4. Chong LY, Fenu E, Stansby G, Hodgkinson S. Guideline Development Group. Management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012; 344:e3979.
5. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2, Suppl):e419S-e494S.
6. Гуров К., Пазванска Е., и съвм. Лечение на дълбока венозна тромбоза и профилактика на венозен тромбоемболизъм. БНДСЕХА, София, 2015.