

ФГБОУ ВО « ПИМУ МЗ РФ»  
Кафедра акушерства и гинекологии

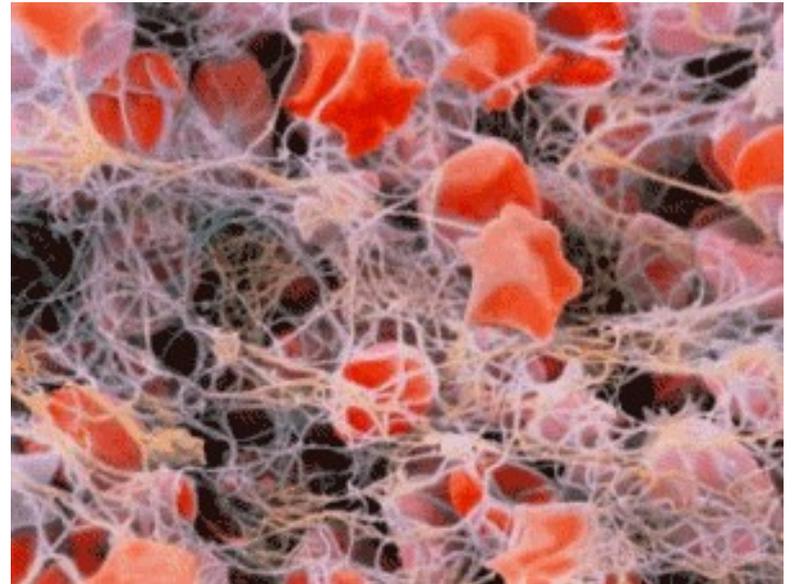
# **Генетические тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога**

*Доцент кафедры акушерства и  
гинекологии, к.м.н. Пак С.В.*

# Тромбофилии

это нарушение в системе гемостаза, которые характеризуется повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов различного калибра и локализации

*Впервые термин «тромбофилия» был введен в 1995 ВОЗ (WHO) и Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) спустя 30 лет после появления сообщения O. Egeberg (1965) о наследственном дефиците антитромбина III.*



# Виды тромбофилий

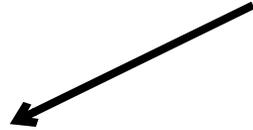
Генетическая	Приобретенная	Ятрогенная
<ul style="list-style-type: none"><li>• Дефицит АТ III</li><li>• Дефицит протеина С</li><li>• Дефицит протеина S</li><li>• Мутация V фактора (Leiden)</li><li>• Мутация гена протромбина</li><li>• Гипергомоцистеинемия и др.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• АФС</li><li>• СКВ</li><li>• Ночная пароксизмальная гемоглобинурия</li><li>• Злокачественные новообразования и др</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Гепарин-индуцированная тромбоцитопения</li><li>• Гормональная терапия</li><li>• Химиотерапия и др.</li><li>• медикаментозные воздействия</li></ul>

# Генетические тромбофилии

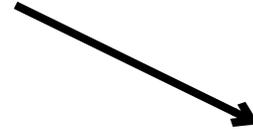
- обозначают предрасположенность к тромбозу вследствие генетических дефектов противосвертывающей (антикоагулянтной и фибринолитической) и свертывающей системы крови<sup>1</sup>.
- Риск реализация тромбогенной опасности увеличивается при сочетании других факторов

<sup>1</sup>Клинический протокол МЗРФ: «Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения ВТЭО в акушерстве», 06.12. 2018

# Врожденные тромбофилии

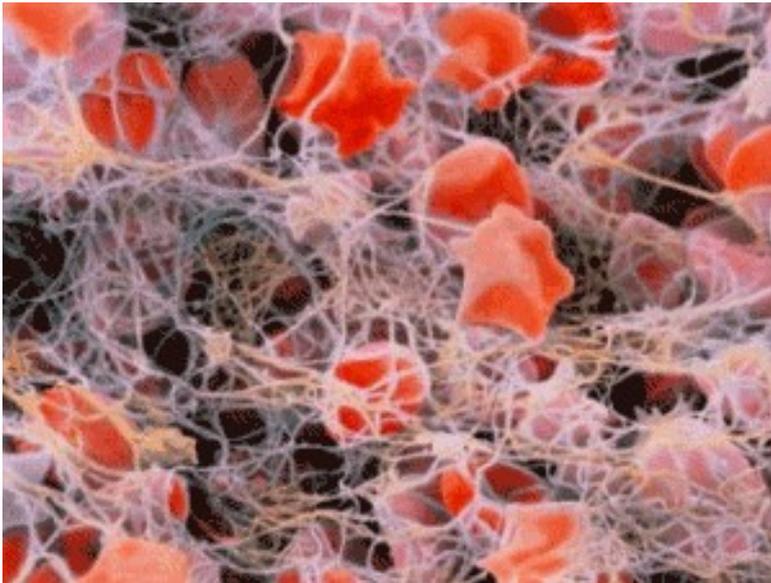


**VTЭО, в т.ч. ТЭЛА**



Тяжелые  
акушерские  
осложнения

**«Great obstetrical  
Syndromes»**



# Высокий риск ВТЭО

- **ВТЭО в анамнезе** <sup>1,2</sup>
  1. однократное ВТЭО в анамнезе, не ассоциированное с другими факторами риска
  2. Однократное ВТЭО + генетическая тромбофилия высокого риска или АФС
  3. Многократные эпизоды ВТЭО

<sup>1</sup>Клинический протокол МЗРФ: «Профилактика ВТЭО в акушерстве и гинекологии», 27.05.2014

<sup>2</sup>Клинический протокол МЗРФ: «Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения ВТЭО в акушерстве», 06.12.2018

# Умеренный риск ВТЭО

## ○ ВТЭО в анамнезе

1. однократное ВТЭО в анамнезе, ассоциированное только с транзиторными факторами риска:

- Хирургическое вмешательство
- Травмы
- Длительная иммобилизация
- Длительное внутривенное введение препаратов и др

<sup>1</sup>Клинический протокол МЗРФ: «Профилактика ВТЭО в акушерстве и гинекологии», 27.05.2014

<sup>2</sup>Клинический протокол МЗРФ: «Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения ВТЭО в акушерстве», 06.12.2018

# Высокий риск ВТЭО

## ○ Генетические тромбофилии

1. Гомозиготная мутация V Leiden
2. Гомозиготная мутация протромбина G20210A
3. Сочетание гетерозиготных мутаций V и протромбина G20210A
4. Врожденный и приобретенный Дефицит АТIII

## ○ Дефицит протеина C и S при сочетании в анамнезе эпизода ВТЭО<sup>2</sup>

## ○ Бессимптомный дефицит протеина C,S - умеренный риск ВТЭО

<sup>1</sup>Клинический протокол МЗРФ: «Профилактика ВТЭО в акушерстве и гинекологии», 27.05.2014

<sup>2</sup>Клинический протокол МЗРФ: «Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения ВТЭО в акушерстве», 06.12.2018

# Распространенность и уровень тромбогенного риска

	Распространенность в европейской популяции	Тромботический риск	Тромботический риск при отягощенном анамнезе
Гомозиготная мутация Лейдена	0,25%	1,5%	17%
Гомозиготная мутация протромбина	0,06%	2,8%	17%
Сочетание гетерозиготных мутаций V, II	*	4-5%	*
Дефицит АТ III	1/2500	3-7%	40%

# Распространенность и уровень тромботического риска

	Распространенность в европейской популяции	Тромботический риск	Тромботический риск при отягощенном анамнезе
Гетерозиготная мутация Лейдена	5%	0,3%	10%
Гетерозиготная мутация протромбина	2-3%	Менее 0,5%	10%
Дефицит протеина S	0,03-0,13%	0,1%	6-7%
Дефицит протеина C	0,2-0,3%	0,1-0,8%	2-7%

## Профилактические дозы препаратов гепарина

Препарат	Профилактические дозы
Нефракционированный гепарин	5000 ЕД подкожно через 8-12 часов
Эноксапапин	40 мг 1 раз в сутки
Дальтепарин	2500 – 5000 МЕ 1-2 раза в сутки
Надропарин	0,3 – 0,6 мл (2850 – 5700 МЕ) 1 раз в сутки

Клинический протокол МЗРФ: «Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения ВТЭО в акушерстве», 06.12. 2018

# Бессимптомные генетические тромбофилии высокого риска

- В оценочной шкале выступают лишь как одни из потенциальных факторов тромбогенного риска (3 балла).
- Абсолютный риск развития ВТЭО, ассоциированных с беременностью и послеродовым периодом лишь с врожденными тромбофилиями составляет (ОШ – 1,8 - 4,1 – при отсутствии сопутствующих, предрасполагающих к тромбозу факторов)<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Martinelli I, Battaglioli T, DeStefano V, Tormene D, Valdrè L, Grandone E, et al; the GIT (Gruppo Italiano Trombofilia) The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puer- perium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210AJ *Thromb Haemost*, 2008, 6(3): 494–498

<sup>2</sup>Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A Does thrombophilia testing help in the clinical man- agement of patients? *Br J Haematol*, 2008, 143(3): 321–335

## Оценка факторов риска ВТЭО

- Оценка факторов риска ВТЭО должна проводиться на всех этапах (подготовка к беременности, ранние сроки, перед родоразрешением и послеродовой период)
- Семейный анамнез: выявление тромбозов у родственников первого и второго поколений (по глубине до 60 лет)
- При любых инвазивных процедурах (операциях) при подготовке к беременности (особенно при ВРТ)

Клинический протокол МЗРФ: «Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения ВТЭО в акушерстве», 06.12. 2018

## Оценка факторов риска

- Оценка риска ВТЭО во время беременности проводится **акушером-гинекологом** (возможно привлечение гематолога и сосудистого хирурга)

Клинический протокол МЗРФ: «Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения ВТЭО в акушерстве», 06.12. 2018

## **Риск развития ВТЭО и показатели коагулограммы**

- Традиционные параметры коагулограммы (тромбоциты, фибриноген, МНО, АЧТВ, продукты паракоагуляции) **не имеют информационной ценности в отношении прогнозирования развития тромбоза и могут служить только для оценки эффективности проводимой терапии антикоагулянтами** (варфарин – МНО, гепарин – АЧТВ, НМГ – анти Ха активность)
- Изменения в системе гемостаза при физиологической беременности в виде **гиперкоагуляции** – является нормой
- **Эти изменения не являются основанием для применения антикоагулянтов и дезагрегантов** (искл - абсолютные показания в связи с соматическими заболеваниями)

## Кандидатные гены при ПЭ (P.J.Williams, F. Broughton Pipkin, 2011)

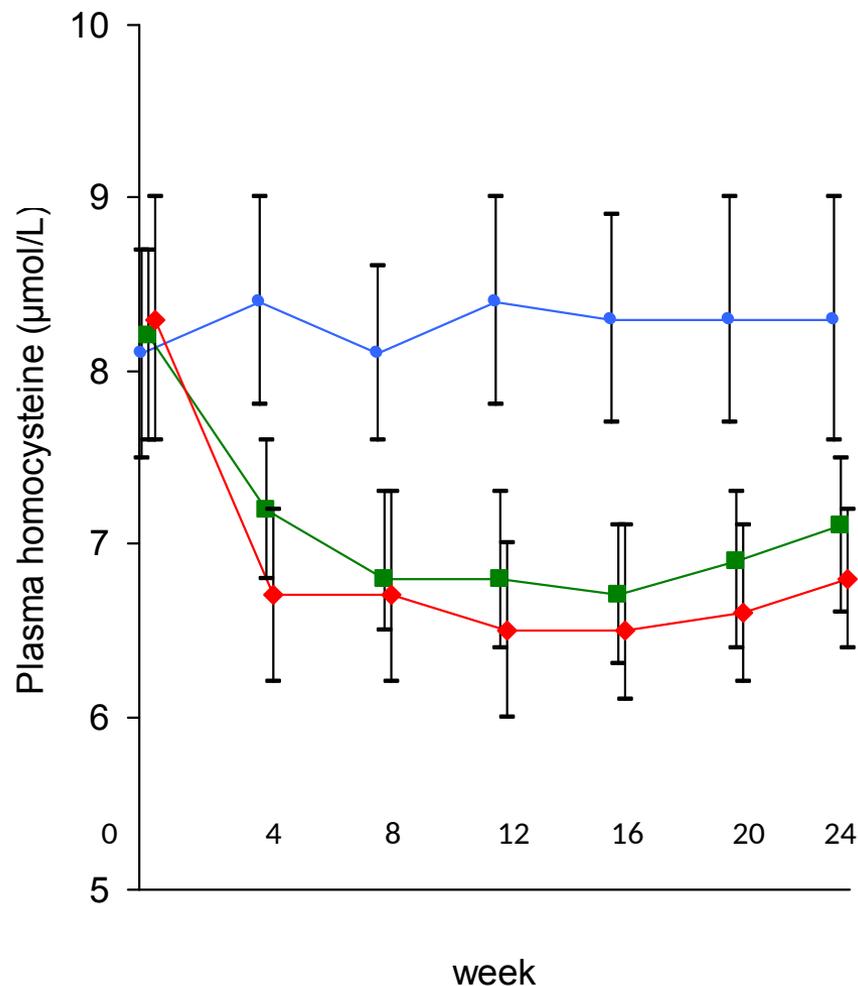
Патофизиологич группа	Название гена	Символ	SNP
Тромбофилии	Factor V Leiden	F 5	506Gin>Arg
	Methylenetetrahydrofolate	MTHFR	C66/T
	Protrombin	F2	G20210A
	Plasminogen activator factor-1	SERPINE	I/Dpromoter
	Integrin glycoprotein IIIa	GPIIIa	C98T
Функция эндотелия	Endothelial nitric oxide synthase3	eNOS3	298Glu>Asp
	Vascular endothelial growth factor receptor1	VEGFR1	TG repeat
	Vascular endothelial growth factor	VEGF	C936T
Вазоактивные белки	Angiotensinogen	AGT	235Met>Thr
	Angiotensin converting enzyme	ACE	I/D intron16
Оксидативный стресс	Apolipoprotein E	APOE	C866T
	Microsomal epoxid hydrolase	EPHX	113Tyr>His
	Glutathione S-transferase	GST	A313G
Иммуногенетика	Tumor necrosis factor $\alpha$	TNF	G-308A
	Interleukin 10	IL-10	G1082A

GENE	Function
ERAP 1-2	Aminopeptidases 1-2. Related to immune antigen presentation
TNFSF13B	Regulation of immune response, member of tumor necrosis factor family
HLA-G	Members of HLA class I molecule and has immunosuppressive properties
VEGF	Modulates the cell cycle, migration, and differentiation
Flt - 1	FMS - related tyrosine kinase
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
CYP11B2	Steroid 11/18 - beta- hydroxylase
F2	Increases blood viscosity and the likelihood of thromboembolic events
F V	Coagulation factor V
SERPINE1	Endothelial plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), the major inhibitor of fibrinolysis
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase
MTRR	Methionine synthase reductase
MTR	Methyltetrahydrofolate-homocysteine S-methyltransferase

# Полиморфизм гена МТГФР

Генотип	Воздействие
Гомозиготные генотипы (ТТ); примерно 10 -12% - 20%*	<ul style="list-style-type: none"><li>▢ Снижение активности ферментов примерно на 75%</li><li>▢ Образуется меньше 5-МТГФ</li><li>▢ Повышается уровень содержания гомоцистеина</li><li>▢ увеличивается риск пороков развития нервной трубки</li></ul>
Гетерозиготные генотипы (СТ); примерно 34 - 40%*	<ul style="list-style-type: none"><li>▢ Воздействие в меньшей степени, чем в случае генотипов ТТ; но существует повышенный риск пороков развития нервной трубки</li></ul>
Дикий тип (СС);	<ul style="list-style-type: none"><li>▢ воздействие не отмечено</li></ul>

# Концентрация гомоцистеина в плазме после дополнительного приема фолиевой кислоты или 5-МТГФ\*

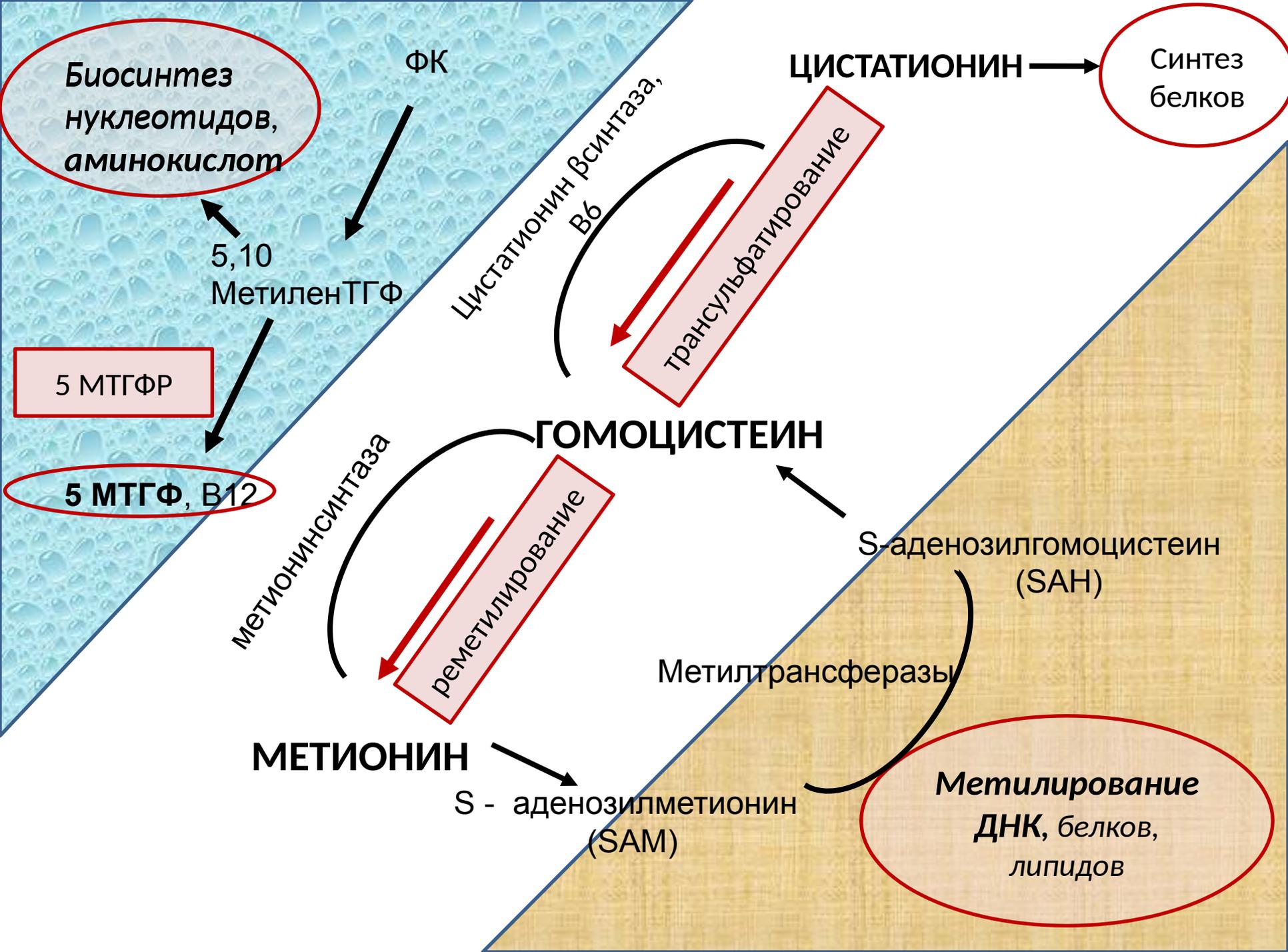


Плацебо

400 µg/день фолиевой  
кислоты

416 µg/день 5-МТГФ

\* Метафолин



Биосинтез нуклеотидов, аминокислот

ФК

ЦИСТАТИОНИН → Синтез белков

5,10 МетилентТГФ

Цистатионин β-синтаза, В6

трансульфатирование

5 МТГФР

5 МТГФ, В12

ГОМОЦИСТЕИН

метионинсинтаза

реметилование

S-аденозилгомоцистеин (SAH)

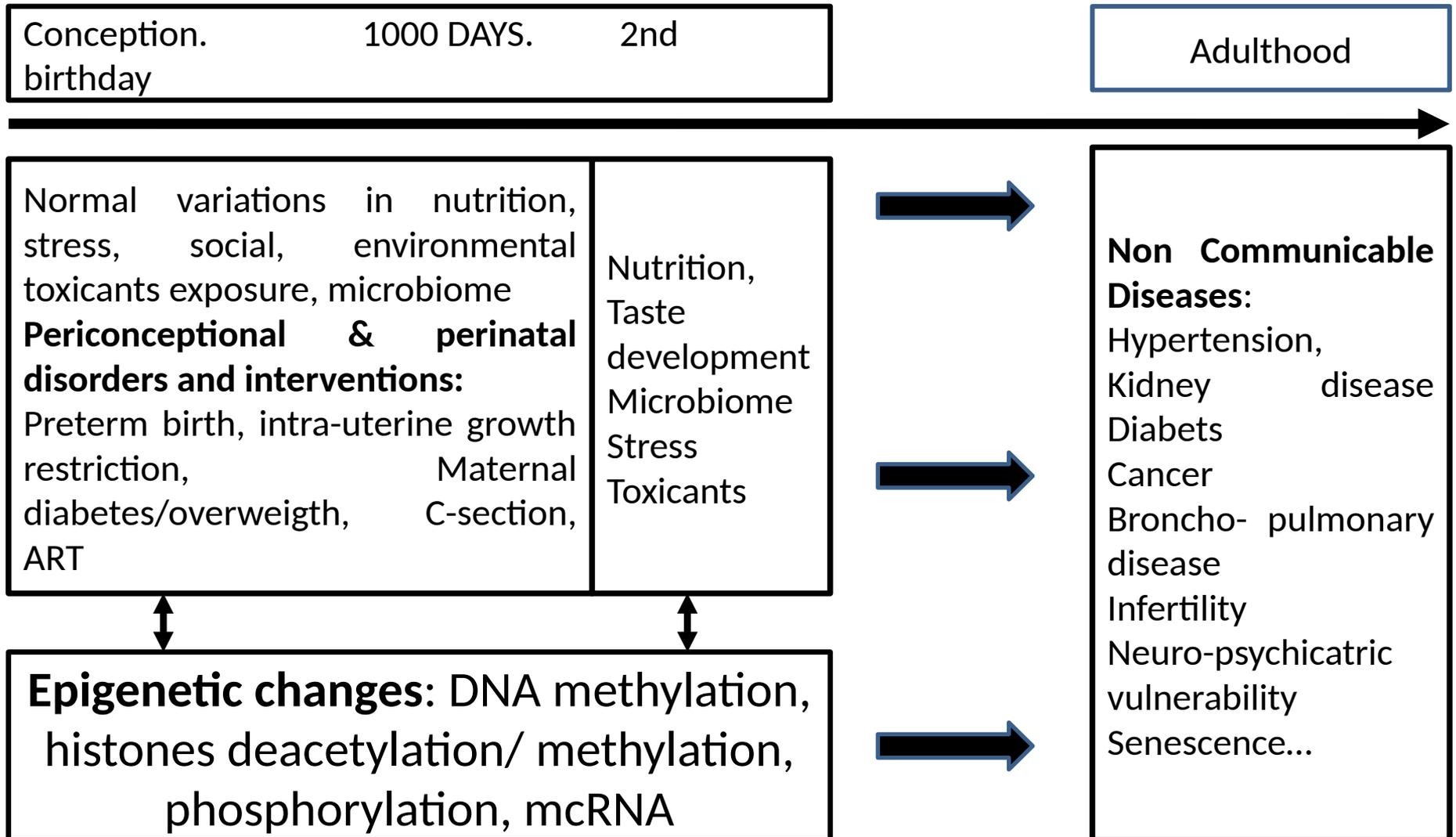
Метилтрансферазы

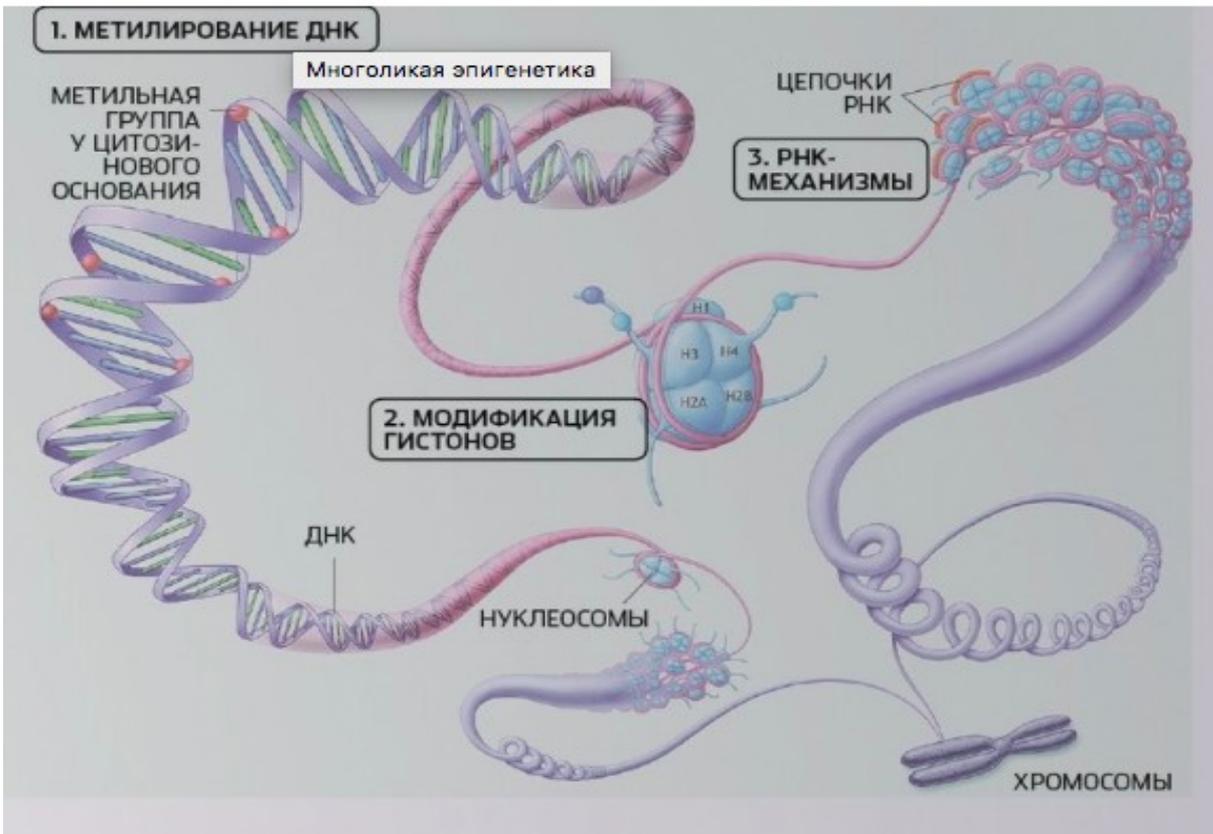
МЕТИОНИН

S-аденозилметионин (SAM)

Метилирование ДНК, белков, липидов

# Внутриутробное программирование и программирование в первые 2 года жизни





**«Генетика предполагает, а эпигенетика располагает».**  
 английский биолог,  
 нобелевский лауреат  
 Питер Медавар

## Многоликая эпигенетика

Эпигенетические процессы реализуются на нескольких уровнях.

Метилирование действует на уровне отдельных нуклеотидов. Следующий уровень — это модификация гистонов, белков, участвующих в упаковке нитей ДНК. От этой упаковки также зависят процессы транскрипции и репликации ДНК. Отдельная научная ветвь — РНК-эпигенетика — изучает эпигенетические процессы, связанные с РНК, в том числе метилирование информационной РНК.

# Фемибион – метафолинсодержащий комплекс для беременных

**Femibion Natalcare I**  
прегравидарная подготовка,  
беременные до 13 недели

Метаф  
олин

Фолие  
вая  
кислот  
а

Витами  
ны  
группы  
В, С, Е,  
РР,  
биотин

Йод

**Femibion Natalcare II**  
беременные с 13 недели, период  
лактации

Мета  
фоли  
н

Фоли  
евая  
кисло  
та

Вита  
мины  
групп  
ы В,  
С, Е,  
РР,  
биот  
ин

Йод

ДГК

# Показания к обследованию на генетические тромбофилии:

- ✓ ВТЭО в анамнезе
- ✓ ВТЭО у ближайших родственников
- ✓ Потеря беременности после 10 недель
- ✓ Привычное невынашивание
- ✓ Тяжелая ПЭ, HELLP
- ✓ Тяжелая ЗРП, хр ПН в анамнезе

# Клинический случай 1

Беременная 35 лет, Настоящая беременность - 2

В анамнезе: 1 своевременные роды - без осложнений

Через 2 года после родов эпизод ВТЭО - тромбоз правой подключичной вены, (транзиторные факторы исключены) диагностика запоздалая через месяц (ставили диагноз неврит правого плечевого нерва) , получала варфарин, по УЗДГ - остатки тромботических масс сохраняются пожизненно.

Генетические тромбофилии низкого риска: гомозиготная мутация МТГФР Т-Т



Риск ВТЭО - высокий (эпизод ВТЭО, не связанный с другими факторами)



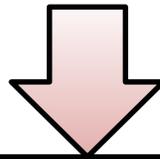
Назначение гепарина во время беременности и после родов 6 недель

## Клинический случай 2 а

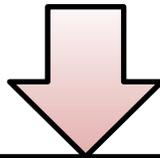
### Исходные данные

Беременная 33 лет. Настоящая беременность - 2, Р - 1. ИМТ 29,5.

Генетические тромбофилии: Гетерозиготная мутация гена протромбина G20210A, гетерозиготная мутация МТГФР С-Т.



Риск ВТЭО - низкий



Назначение гепарина во время беременности - не требуется  
Необходимо назначение фолатов

## Исходные данные:

Беременная 33 лет. Настоящая беременность -2, Р - 1. ИМТ 29,5.

Генетические тромбофилии: Гетерозиготная мутация гена протромбина G20210A, гетерозиготная мутация МТГФР С-Т.

+

## Дополнительные данные:

Первая беременность - малое кесарево сечение в 24 недели по поводу **ПОНРП на фоне тяжелой ПЭ**, через 1 месяц после родов - преходящий эпизод **нарушения мозгового кровообращения (эпизод ВТЭО)** без двигательного дефицита



Риск ВТЭО - высокий (эпизод ВТЭО + БАС)



Назначение гепарина во время беременности и после родов 6 недель

## Клинический случай 3

Беременная 28 лет, Настоящая беременность – 2, Р – 1  
Генетические тромбофилии низкого риска: гетерозиготная мутация PAI-1, МТГФР С-Т

+

Первая беременность – в 28 недель кесарево сечение в связи с **тяжелой ПЭ** (АД до 180/120 мм.рт.ст.), хр. декомпенсированной ПН, НМППК 3, выраженной ЗРП, ребенок умер



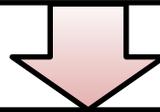
Риск ВТЭО низкий, но имеется высокий риск БАС



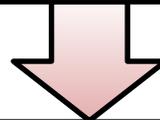
Учитывая риск БАС, возможно, назначение гепарина в ПГП и во время беременности. В послеродовом периоде провести повторную оценку факторов риска.

## Клинический случай 4

Беременная 32 лет, в анамнезе бесплодие. Б - 1, наступила спонтанно. Хроническая артериальная гипертензия 1 ст, ИМТ 35  
Генетические тромбофилии: гомозиготная мутация МТГФР Т-Т.



Риск ВТЭО - низкий



Назначение гепарина во время беременности - **не требуется**

В ПГП и во время беременности - определить уровни гомоцистеина, ФК или метафолинсодержащий ПВК (фемиброн - 1)



**Спасибо за внимание!**