
PREVENTION OF THROMBOPHILIA AND THE FOLLOWING PREGNANCY COMPLICATIONS

Anna Mihaylova

Medical College, Medical University of Plovdiv, Bulgaria, annamihaylova@abv.bg

Petar Uchikov

Department of Special Surgery, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria,
puchikov@yahoo.com

Ekaterina Uchikova

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv,
Bulgaria, euchikova@yahoo.com

Nikoleta Parahuleva

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria,
n_nikoleta1986@abv.bg

Abstract: Thrombophilia, congenital or acquired, is a condition characterized by an increased tendency for thrombosis in circulation. Pregnant women with thrombophilia have a high risk of vascular thrombotic events during pregnancy and postpartum, as well as spontaneous fetal loss. Pregnancy predisposes to thrombotic events, especially in patients with a history of previous thrombosis, patients with co-morbidities, and older women. Women who have had a previous thrombotic incident are 3.5 times more likely to have thrombosis in pregnancy than non-pregnant women. 75-80% of pregnancy incidents are intravenous, but the risk of arterial thrombosis is also present. In recent years, with the advancement of genetics, many pregnant women have the potential to be tested for conditions that further increase the risk of thrombosis and thrombophilia, and thus be targeted for prophylactic treatment of possible early and late complications.

Antithrombotic therapy should be included in the diagnosis of thrombophilia. The use of antithrombotic drugs and low molecular weight heparins is relevant for the prevention of health status, as for the complications it causes.

Low molecular weight heparin may improve pregnancy outcomes in women with previous severe vascular complications of pregnancy, such as the early onset of intrauterine growth restriction and preeclampsia. The prevention and treatment with low-dose aspirin and low molecular weight heparin (LMWH) have proven effect for increasing live births rates in antiphospholipid syndrome. Their use in relation to inherited thrombophilia and pregnancy complications is less well established.

Prevention of complications of thrombophilia and especially early miscarriages and preeclampsia is one of the most important goals in maternal-fetal medicine. Current data in this direction are limited in both quantity and quality. Numerous studies support the beneficial effects of the use of low-dose aspirin (LDA) and low-molecular-weight heparin (LMWH), as major agents in the fight against thrombophilia and its complications.

Combining the results of multiple studies, it has been found that in women with thrombophilia and at high risk for preeclampsia, the combination of LDA + LMWH is more effective than LDA alone (relative risk, 0.54; 95% CI, 0.31 - 0.92). These results may provoke new discussion, especially applied to the Bulgarian population with proven thrombophilia. As a socially significant and multifactorial disease, thrombophilia is of interest and challenge for medical research, both diagnostically and therapeutically.

Keywords: thrombophilia, low dose aspirin (LDA), low molecular weight heparin (LMWH), pregnancy complications

ПРОФИЛАКТИКА НА ТРОМБОФИЛИЯ И ПОСЛЕДВАЩИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ

Анна Михайлова

Медицински Колеж, Медицински Университет Пловдив, България, annamihaylova@abv.bg

Петър Учиков

Катедра по Специална Хирургия, Медицински факултет, Медицински Университет Пловдив,
България, puchikov@yahoo.com

Екатерина Учикова

Катедра по Акушерство и Гинекология, Медицински факултет, Медицински Университет
Пловдив, България, euchikova@yahoo.com

Николеца Парахулева

Катедра по Акушерство и Гинекология, Медицински факултет, Медицински Университет
Пловдив, България, n_nikoleta1986@abv.bg

Резюме: Тромбофилията, вродена или придобита, е състояние характеризиращо се с повишена тенденция към тромбообразуване в циркулацията. При бременни жени с тромбофилия има висок риск от съдови тромботични инциденти по време на бременността и следродилния период, както и от спонтанна загуба на плода. Бременността предразполага тромботични инциденти, особено при пациентки с история на предишна тромбоза, пациентки със съпътстващи заболявания, както и по-възрастни дами. Жени, при които е имало предишен тромботичен инцидент са 3.5 пъти по-склонни към тромбоза при бременност, в сравнение с небременни жени. 75 – 80% от инцидентите по време на бременност са венозни, но риск от артериална тромбоза също присъства. В последните години с напредването на генетиката, голяма част от бременните имат шанс да бъдат изследвани за състояния, които допълнително увеличават риска от тромбоза и тромбофилия, и така да бъдат насочени към профилактична терапия на възможните ранни и късни усложнения.

При диагностицирана тромбофилия трябва да се включи антиромботична терапия. Приложението на антиагрегантни лекарства и нискомолекулярни хепарини имат отношение не само за профилактика на здравето състояние, но и към усложненията, до които води.

Нискомолекулярния хепарин може да подобри резултатите от бременността при жени с предишните жкисъдови усложнения на бременността, като ранното начало на интраутеринното ограничаване на растежа и преекламписията. Профилактиката и терапията с ниски дози аспирин и ниско молекулярен хепарин (LMWH) са доказали своята ефективност при увеличаване на нивата на живородени при антифосфолипидния синдром. Употребата им във връзка с наследствената тромбофилия и усложненията при бременност е по-слабо установена.

Превенцията на усложненията на тромбофилията и най-вече ранните спонтанни аборти и преекламписията е една от най-важните цели в майчино-феталната медицина. Настоящите данни в тази посока са ограничени както по отношение на количеството, така и на качеството. Множество изследвания подкрепят благоприятния ефект от употребата на нискодозиран аспирин (LDA) и нискомолекулен хепарин (LMWH), като основни средства в борбата с тромбофилията и нейните усложнения.

Обединявайки резултатите от множество проучвания се установява, че при жени с тромбофилия и висок риск за преекламписия, комбинацията от LDA + LMWH е по-ефективна, отколкото само LDA (относителен риск, 0.54; 95%). CI, 0.31 - 0.92). Тези резултати могат да предизвикат нова дискусия, особено приложени при българската популация с доказана тромбофилия. Като социално значимо и многофакторно заболяване тромбофилията представлява интерес и предизвикателство за научно изследване в областта на медицината, както от диагностична, така и от терапевтична гледна точка.

Ключови думи: тромбофилия, нискодозиран аспирин, нискомолекулен хепарин, усложнения при бременност.

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Тромбофилията, вродена (генетична) или придобита (имунологична) е състояние характеризиращо се с повишена тенденция към тромбообразуване в циркулацията.

Механизмите на тромбоза включват дефекти в коагулацията, фибринолизата, агрегацията на тромбоцитите и увреждане на ендотела. Вродените тромбофилии са свързани с ранно и късно повтарящи се спонтанни аборти в резултат на утеро-плацентарни микросъдови тромбози и хипоперфузия. Усложнения като забавяне на вътреутробното развитие, отлепване на плацентата, както и преекламписия са също свързани с аномална плацентарна васкуларизация (съдообразуване). Генетичната тромбофилия е причина за около 30% от тези усложнения на бременността. Ранни хипертоничните нарушения на бременността и ниската гестационна възраст на преждевременно родени деца, са свързани с плацентарна съдова тромбоза, които често се повтарят и са свързани и с наследствена тромбофилия. Аспиринът намалява риска от рецидиви (De Vries J.I. et al. 2012).

Вродените форми на тромбофилия се детерминират от няколко мутантни варианта в няколко гена. Често тя няма никаква клинична изява до момента на бременността. Сред основните генетични причини за тромбофилия са:

ФАКТОР V ЛАЙДЕН (FACTOR V LEIDEN) МУТАЦИЯ

Фактор V Лайден е мутантен вариант на човешкият Фактор V – протеин, имащ роля в процеса на кръвосъсирване. Генетичния дефект се описва като: G1691A в нуклеотидната верига → Arg506Gln в полипептидната верига. Проявява своя дефект като резистентност към активирания протеин C (APC-R); налице е конформационна промяна → забавено инактивиране на FVL от к-с активирани протеин C+протеин S → удължен престой в циркулацията → хиперкоагулация. Въпреки че мутантният протеин се различава от нормалния само по една аминокиселина в състава си, това води до значителни последици за баланса в кръвосъсирването. Въпреки че Фактор V Лайден е най-честата форма на генетична тромбофилия, не всички носители на мутацията развиват симптоматика, а именно:

- Дълбока венозна тромбоза (ДВТ)
- Белодробна емболия
- Хетерозиготните носители на варианта R506Q имат приблизително 4 – 8 пъти повишен риск от спонтанен аборт и други усложнения по време на бременност, като високо кръвно налягане (пreeклампсия) и отлепване на плацентата.

ФАКТОР II / ПРОТРОМБИН 20210 (PROTHROMBIN 20210) МУТАЦИЯ

Протромбинът е протеин, който подпомага процеса на съсирване. Мутацията G20210A в гена за този белтък обаче предизвиква произвеждането на прекомерни количества протромбин, което води до повишена тенденция за кръвосъсирване. Също както и Фактор V Лайден, тази мутация е с най-висока честота (2-4%) при европейската раса. Установена е връзка между протромбиновите мутации и усложнения при бременност, включително повтарящи се случаи на спонтанни аборти.

ПЛАЗМИНОГЕН АКТИВАТОРЕН ИНХИБИТОР 1 (PAI-1) 4G/5G МУТАЦИЯ

Плазминоген активиращ инхибитор 1 (PAI-1) е протеин, който потиска фибринолизата (разграждането) на съсиреците в циркулацията. Когато е налична мутацията PAI-1 4G/5G в гена за този протеин, неговата продукция се повишава и това води до прекомерно кръвосъсирване. Носителството на дефектен ген за плазминоген активиращ инхибитор 1 се свързва с тромбози в различни вътрешни органи, включително порталната вена, ранна загуба на плода при бременност и исхемична болест на сърцето.

МТНFR (С677Т) МУТАЦИЯ

Генът МТНFR кодира ензима „метилентетраhydrofolат редуктаза“. Този ензим има много различни функции в човешкия организъм и дефицитът му се свързва с повишен риск от инфаркт на миокарда, инсулт, венозни тромбози, няколко типа рак, възпалително заболяване на червата и др. Установено е, че мутацията С677Т в МТНFR гена повишава риска от увреждания на сърдечно-съдовата система, включително венозни тромбози.

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ е най-честата форма на придобита тромбофилия. Диагностичните критерии включват наличието на : антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела (aCL) и / или лупус антикоагулант (LA) и / или анти-β-2-гликопротеин I антитела (aβ2-GPI). 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.

Механизми, засягащи ендометриалните клетки:

1. Нарушена ангиогенеза
2. Понижена секреция на VEGF
3. Блокирана активация на NFκB (нуклеарен фактор – карра В)

Хемостазата е сложен многостъпален феномен, при който паралелно протичат два противоположни процеса, на образуване и на разграждане на кръвни съсиреци. Кой от двата ще доминира зависи от моментната физиологична необходимост. Бременността променя хемостатичната система в състояние на хиперкоагулация. Налице е значителна промяна в коагулацията, с повишена активност на фактор VII, VIII, X и фон Вилебранд и изразено повишаване на фибриногена. Маркери за генериране на тромбин като протромбин F1 и 2 и комплекси на тромбин-анти тромбин (ТАТ) също се увеличават. Налице е също значително намаляване на антикоагулантната активност, включително понижени нива на протеин S и придобита протеинова С резистентност. Фибринолитичната активност също е намалена, нива на

плазминоген активиращия инхибитор тип 1 и тип 2 (PAI-1, PAI-2) са увеличени особено по време на третия триместър. Налице е и повишена тромбоцитна активация изразяваща се в повишена продукция на тромбоксан и понижена чувствителност към простаглицин. Тези промени в хемостатичната система действат като физиологична „защитна мрежа“ за перипарталния период, но могат да предразположат както майката, така и плода към усложнения по време на бременността, а именно прееклампсия. За майката този риск започва от зачеването, като последните данни сочат, че рискът продължава поне 4 седмици след раждането. Прееклампсията е мултисистемно комплексно нарушение зараждащо се още в първия триместър на бременността в следствие на неадекватна плацентация характеризираща се с инсуфициентна инфазия на спиралните артерии от трофобласта, която в 30% се дължи на вродена тромбофилия. Следващия етап от патогенезата на прееклампсията се характеризира с плацентарна исхемия и нарушена утероплацентарна перфузия. Освобождането на субстанции от трофобластен произход като плацентарни протеини, растежни фактори, плацентарни хормони и проинфламаторни цитокини води до силен възпалителен отговор от страна на майчиния организъм. Клиничната картина се характеризира с изява на симптомите- хипертония > 140/90 mmHg и протеинурия > 3g/l, след 20 г.с., които са последица от ендотелната активация и дисфункция. При прогресиране на заболяването мозъчния ангиоспазм и оток могат да причинят тежки епилептични гърчове - състояние наречено еклампсия. Към момента единствената ефективна терапия на прееклампсията е „раждането“ на плацентата, което от своя страна в по-голям процент от случаите е индуцирано прематурно раждане.

2. ИЗЛОЖЕНИЕ

Счита се, че тромбофилията е пусковия елемент в патогенетичния механизъм на повтарящите се спонтанни аборти. Предполага се, че инвазията на майчините съдове от синцитиотрофобласт може да бъде нарушена от локализирана тромбоза на мястото на имплантацията. В допълнение нивото на протеин С е от съществено значение като инхибитор на коагулацията и фибринолизата, за да се предотврати натрупването на фибрин деградационни продукти, които са с изявена токсичност към трофобластните клетки. При диагностициране трябва да се включи антитромботична терапия. Приложението на антиагрегантни лекарства и нискомолекулярни хепарини имат отношение не само за профилактика на здравното състояние, но и към усложненията, до които води.

Съществуват слаби доказателства, свързани с неблагоприятните изходи на бременността и тромбофилията при бременни, които включват както ранните (повтарящи се спонтанни аборти), така и късните плацентарно-съдови медиаторни проблеми (загуба на плода, прееклампсия, плацента и интраутеринно ограничаване на растежа) (Simcox et al. 2015). Анализирани са данни, които обхващат рандомизирани проучвания на случаи на бременни жени с наследствена или придобита тромбофилия на които е приложена терапия с нискомолекулярен хепарин и ниско дозирен аспирин за профилактика на тромботични инциденти и други усложнения. Аспиринът и хепаринът с ниско молекулно тегло се предписват за жени с необясним повтарящ се спонтанен аборт, като целта е да се подобри честотата на живородените, но има ограничени данни от рандомизирани, контролирани изпитвания, които да подкрепят употребата на тези лекарства (Kaandorp et al. 2010).

Увеличават се доказателствата за употребата на хепарин при жени с усложнения при бременност, медириани от плацентата, подобрени чрез предишен резултат от бременността, а не чрез тромбофилен дефект (Rodger et al. 2014). Клиницистите предлагат тези лечения на базата на биологична приемливост и екстраполация от антифосфолипиден синдром и в контекста на аспирина, използването му за превенция на прееклампсия (Greer et al. 2014). Сега изследванията показват, че хепарин има и други полезни ефекти върху плацентата в допълнение към антикоагулантните свойства, медириани чрез взаимодействието му с антитромбин.

Има потенциал за нискомолекулярния хепарин да подобри резултатите от бременността при жени с предишни тежки съдови усложнения на бременността, като ранното начало на интраутеринното ограничаване на растежа и прееклампсията (Simcox L.E. et al. 2015). Аспиринът с ниски дози и нискомолекулярният хепарин (LMWH) са доказали своята ефективност при увеличаване на нивата на живородени при антифосфолипидния синдром. Въпреки това, тяхната употреба в контекста на наследствената тромбофилия и усложненията при бременност е по-слабо установена.

Превенцията на усложненията на тромбофилията и най-вече ранните спонтанни аборти и прееклампсията е една от най-важните цели в майчино-феталната медицина. Настоящите данни в тази посока са ограничени както по отношение на количеството, така и на качеството. Множество изследвания подкрепят благоприятния ефект от употребата на нискодозиран аспирин (LDA) и нискомолекуларен хепарин (LMWH), като основни средства в борбата с тромбофилията и нейните усложнения. Както LDA, така и LMWH са известни най-вече с техните антикоагулантни ефекти, но има достатъчно експериментални доказателства,

показващи, че и двата медикамента проявяват директно действие в развиващия се трофобласт. Ниски дози аспирин (60-150 мг/дн) водят до необратимо инхибиране на циклооксигеназата в тромбоцити и макрофаги; намалява, както нивата на тромбоксан така и тромбоцитната агрегация и вазоконстрикция; увеличава синтеза на левкотриени - IL-3 (имплантация и плацентация). Обикновено има равновесие в трофобластното производство на тромбоксан и простаглицин. Това равновесие се нарушава в преекламптичната плацента, при която отделянето на тромбоксан се повишава значително, докато освобождаването на простаглицин намалява значително. Доказано е, че аспирият инхибира производството на тромбоксанови и простаглицинови трофобластни култури. Нискодозирания аспирин (LDA) също проявява антиапоптоичен ефект върху трофобласта. Ето защо, аспирият може да бъде свързан с намаляване на активността на синтеза на азотен оксид и потенциално да предотврати оксидативния стрес и апоптозата. Подобно на аспирина, хепаринът също проявява благоприятни ефекти върху трофобласта. Нискомолекулярния хепарин (LMWH) има и други полезни ефекти върху плацентата в допълнение към антикоагулантните свойства, медиранни чрез взаимодействието му с антитромбин. Те включват инхибиране на антифосфолипидните антитела, намалена трофобластна апоптоза, комплементарна активация и тромбоцитна агрегация.

Тромбопрофилактиката, първична или вторична, трябва да се обмисли при бременни жени с наследствени тромбофилии, според Bowles and Cohen, които в свое проучване посочват, че такава кохорта жени могат да бъдат разделени на категории с висок, среден и нисък риск въз основа на специфичния тромбофилен дефект и всяка лична или фамилна анамнеза за венозна тромбоемболия (VTE). Жените с висок риск от VTE трябва да получават лечебни дози с нискомолекулен хепарин (LMWH) през цялата бременност и трябва да останат на антикоагулация 6 седмици след раждането или, където е подходящо, дългосрочно. Жените с умерен риск трябва да се лекуват с профилактична LMWH с фиксирана доза през цялата бременност и в продължение на 6 седмици след раждането. Жените с нисък риск трябва да получават профилактични LMWH с фиксирана доза в продължение на 6 седмици след раждането, а по време на бременност трябва да се обмисли LDA с ниска доза аспирин. LMWH предлага важни предимства пред нефракциониран хепарин (UFH); рядко се наблюдават индуцирани от хепарин тромбоцитопения (HIT) и остеопения. За лечението на дозите на LMWH обикновено се налага коригиране на дозата на базата на нивата на анти-Ха с напредването на бременността (Bowles L and Cohen, 2003).

Комбинацията от LDA и LMWH е по-добра от приложението на LDA само за поддържане на бременност при пациенти с повтарящ се спонтанен аборт в първия триместър (Elmahashi et al. 2014).

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обединявайки резултатите от множество проучвания се установява, че при жени с тромбофилия и висок риск за преекламписия, комбинацията от LDA + LMWH е по-ефективна, отколкото само LDA (относителен риск, 0.54; 95%). CI, 0.31 - 0.92). Тези резултати могат да предизвикат нова дискусия, особено приложени при българската популация жени с доказана тромбофилия. Като социално значимо и многофакторно заболяване тромбофилията представлява интерес и предизвикателство за научно изследване в областта на медицината, както от диагностична, така и от терапевтична гледна точка.

ЛИТЕРАТУРА

- Bowles L, Cohen H. (2003). Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 17(3):471-89.
- De Vries J.I., van Pampus M.G., Hague W.M., Bezemer P.D., & Joosten J.H., (2012). Investigators F. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: The FRUIT-RCT. *J. Thromb. Haemost.*10:64–72. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x.
- Elmahashi MO, Elbareg AM, Essadi FM, Ashur BM, Adam I., (2014). Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage. *BMC Res Notes.*;7:23. doi: 10.1186/1756-0500-7-23.
- Greer I.A., Brenner, B., & Gris, J.C. (2014). Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? *British Journal of Haematology*, 165, 585–599
- James, A.H., Jamison, M.G., Brancazio, L.R. & Myers, E.R., (2006). Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(5), pp.1311-1315.

- Kaandorp S.P., Goddijn M., van der Post J.A., Hutten B.A., Verhoeve H.R., Hamulyak K., Mol B.W., Folkeringa N., Nahuis M., Papatsonis D.N.M., et al. (2010). Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N. Engl. J. Med.* 362:1586–1596. doi: 10.1056/NEJMoa1000641
- Pabinger, I., & Grafenhofer, H., (2002). Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 32(5-6), pp.322-324.
- Rodger, M.A., Carrier, M., Le Gal, G., Martinelli, I., Perna, A., Rey, E., de Vries, J.I., Gris, J.C. (2014). Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*, 123, 822–828
- Simcox, L.E, Ormsher, L., Tower, C., & Greer, I.A., (2015). Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int. J. Mol. Sci.*, 16, 28418-28428.