

ТРОМБОФИЛИЯ: КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ И НАСОКИ ЗА ТЕСТВАНЕ

G. Raev¹, C. Neycheva², I. Kindekov¹, T. Naydenova-Adem³, E. Beleva^{1,4}

¹Клиника по хематология, Военномедицинска академия, МБАЛ – София

²Отделение по ревматология, Военномедицинска академия, МБАЛ – София

³Клиника по съдова хирургия, Военномедицинска академия, МБАЛ – София

⁴Секция „QSAR и молекулно моделиране“, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, Българска академия на науките – София

THROMBOPHILIA: CLINICAL ASPECTS AND TESTING GUIDELINES

G. Raev¹, S. Neycheva², I. Kindekov¹, T. Naydenova-Adem³, E. Beleva^{1,4}

¹Clinic of Hematology, Military Medical Academy, MHAT – Sofia

²Department of Rheumatology, Military Medical Academy, MHAT – Sofia

³Clinic of Vascular Surgery, Military Medical Academy, MHAT – Sofia

⁴Section “QSAR and Molecular Modelling”, Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, Bulgarian Academy of Sciences – Sofia

Резюме. Тромбофилията е вродено или придобито състояние, което води до нарушен баланс между коагулационните и антикоагулационните механизми, като увеличава риска от тромбоза – най-често венозна тромбоза. Настоящият обзор представя клинично-генетичните аспекти на най-честите вродени тромбофилии: фактор V Leiden, протромбин G20210A, дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С и дефицит на протеин S, както и на антифосфолипиден синдром като придобита тромбофилия. Целта на обзора е запознаването с най-новите препоръки и индикациите за тестване на тромбофилия при различни клинични сценарии и с подходите за антитромботична профилактика. Подчертава се значението на селективното тестване за наследствена тромбофилия, а не рутинното панелно скриниране.

Ключови думи: тромбофилия, резистентност към активирания протеин С, протромбин G20210A, дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, хиперхомоцистеинемия, антифосфолипиден синдром

Abstract. Thrombophilia is an inherited or acquired condition that leads to an imbalance between procoagulant and anticoagulation mechanisms, thereby increasing the risk of thrombosis – most commonly venous thrombosis. This review presents the clinical genetic aspects of the most common inherited thrombophilia: factor V Leiden, prothrombin G20210A, antithrombin III deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency, as well as antiphospholipid syndrome as an acquired thrombophilia. The aim of this review is to summarize the latest recommendations and indications for thrombophilia testing in different clinical scenarios, as well as current approaches to antithrombotic prophylaxis. The review highlights the need for selective, targeted testing for hereditary thrombophilia rather than broad routine panel screening.

Key words: thrombophilia, activated protein C resistance, prothrombin G20210A, antithrombin III deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, hyperhomocysteinemia, antiphospholipid syndrome

Увод

Тромбофилия е общ термин, с който се обозначават вродени или придобити състояния, създаващи условия за хиперкоагулация и предрасположеност към тромботични усложнения. В табл. 1 са показани най-честите наследствени и придобити форми на тромбофилия. Тромбофилията се характеризира с по-висока честота за развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), който най-често се проявява като дълбока венозна тромбоза (ДВТ) на долните крайници или белодробна емболия (БТЕ). Придобитите тромбофилни състояния се дължат на разнородни причини, които нарушават хемостазния баланс към хиперкоагулабилитет, като възпалителни, автоимунни, злокачествени заболявания и придобити рискови фактори, свързани с ендотелна увреда [1]. Хередитарните тромбофилни състояния се дължат на генетични протромботични механизми [2]. Някои от тях самостоятелно могат да доведат до възникване на тромботичен инци-

дент. По-честите форми рядко водят самостоятелно до тромбоза, но в комбинация с други тромбогенни рискови фактори увеличават сигнификантно тромботичния риск [3]. Наследствена тромбофилия се подозира, когато се наблюдава тромбоза при млади пациенти, тромбоза на необичайна локализация (мезентериални, ренални, аксиларни вени), при рецидивиращи епизоди и/или при пациенти с положителна фамилна анамнеза [4].

Целта на настоящия обзор е да представи клиничните аспекти на най-честите вродени тромбофилии: фактор V Leiden (FVL), протромбин 20210A (P20210A), дефицит на антитромбин III (AT III), дефицит на протеин С (PrC) и дефицит на протеин S (PrS), както и на антифосфолипиден синдром (АФС) като придобита тромбофилия. Обсъждат се индикациите за тестване на тромбофилия и подходите за антитромботична профилактика съгласно актуалните препоръки на Американското дружество по хематология (ASH). Посочените тромбофилни нарушения са

избрани, тъй като тяхната асоциация с тромботични епизоди е утвърдена в редица популационни проучвания. Поради неоправдано честото насочване за тестване на полиморфизми на метилентетрахидрофолат редуктазата (MTHFR) и инхибитора на плазминогенния активатор 1 (PAI-1), за които липсват еднозначни доказателства за връзка с тромботични усложнения, накратко се обсъждат хиперхомоцистеинемията и PAI 4G/5G полиморфизми като клинично състояние.

Таблица 1. Класификация на тромбофилиите

Наследствени	Придобити
Резистентност към активирания протеин С (фактор V Leiden)	Стаза (скорошна операция, травма, застойна сърдечна недостатъчност)
Мутации в гена за протромбин	Миелопролиферативни неоплазии
Дефицит на антитромбин	Неоплазии
Дефицит на протеин С	Нефротичен синдром
Дефицит на протеин S	Антифосфолипиден синдром
Хиперхомоцистеинемия	Орални контрацептиви (ОК) или хормонозаместителна терапия (ХЗТ)
Повишени нива на фактор VIII	Свързана с бременността
Дисплазминогенемия	Хепарин-индуцирана тромбоцитопения (ХИТ)
Дефицит на тъканен плазминогенен активатор (t-PA)	Пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ)
Повишени нива или активност на инхибитора на плазминогенния активатор 1	Дисеминирана интравазална коагулопатия (ДИК)
Дисфибриногенемия	Химео- и таргетна терапия

ХАРАКТЕРИСТИКА НА НАЙ-ЧЕСТИТЕ НАСЛЕДСТВЕНИ ТРОМБОФИЛИИ

Фактор V Leiden

Най-честата причина за резистентност към активирания протеин С (APC-R) е фактор V Leiden (Arg506Gln). Типът на унаследяване е автозомно-доминантен. Честотата в общата популация е 3-8%, като в Северна Европа достига до 15%. Възниква в резултат на точкова мутация в гена за фактор V на позиция 506, което води до замяна на аргинин с глутамин. Това премахва мястото, където активираният протеин С разцепва фактор V. Инактивирането на фактор Va става по-бавно и се генерира по-голямо количество тромбин [5]. Хетерозиготното носителство FVL увеличава доживотно риска от ВТЕ 2 до 8 пъти. Допълнително се увеличава в комбинация с орални контрацептиви (30-35 пъти), ХЗТ (13 до 16 пъти), бременност (9 пъти). Абсолютният риск от повтаряне на ВТЕ е по-висок, отколкото рискът при първия епизод, но относителният риск е 1.4-1.6 пъти повече [6]. Наблюдава се асоциация с рецидивирани аборти във втори и трети триместър. Хомозиготното носителство увеличава

риска от ВТЕ до 18 пъти (до 80 в някои проучвания), като повечето прояви са преди 40-годишна възраст. FVL е рисков фактор за церебрална венозна тромбоза при деца с тромбози [7]. Рискът от инфаркт на миокарда при млади жени е 32 пъти по-висок при пушачи и 25 пъти по-висок с коморбидности като обезитет, хипертония, диабет или хиперхолестеролемия [8]. Диагнозата се поставя с молекулярен FVL мутационен тест.

Протромбин G20210A

Мутацията на prothrombin G20210A е втората най-честа причина за наследствена тромбофилия след фактор V Leiden. Унаследява се автозомно-доминантно. Причинява се от точкова мутация (gain-of-function), която води до замяна на нуклеотида гуанин с аденин в позиция 20210 в 3'нетранслиращия участък на гена [9]. Това води до повишени плазмени нива на протромбин. Най-разпространената тромбофилия в Южна Европа (3%). Изключително рядка е при лица от азиатски и африкански произход. Рискът от тромбоза се увеличава с повишаването на нивата на протромбиновата активност. Хетерозиготните носители имат от 2 до 5 пъти повишен доживотен риск от ВТЕ [10]. Рискът допълнително се увеличава в комбинация с бременност (15 пъти), орални контрацептиви (16 пъти) [11]. При жени, носители на мутацията, рискът за церебрална венозна тромбоза е 10 пъти по-висок. Хомозиготното носителство се среща рядко (0,014%), като се проявява с ранен ВТЕ (преди 40-годишна възраст). Наблюдава се повишен риск от инфаркт на миокарда до 4 пъти при млади индивиди (под 55-годишна възраст) [12]. Диагнозата се поставя с молекулярногенетичен тест.

Дефицит на антитромбин III

Антитромбин III е серпин – серинов протеазен инхибитор (SERPINC1), който инактивира фактор II (тромбин) и другите прокоагулантни ензими, включително IXa, Xa, XIa, XIIa. Намалената инхибиция на тромбин и на фактор Xa при дефицит на антитромбин III води до постоянно активирана коагулация. Унаследява се автозомно-доминантно и се разделя на тип 1 и тип 2 [13]. При тип 1 (90%) има количествен дефицит, а при тип 2 са налице качествени промени – нормално количество на AT III, но с намалена функционална активност [14]. AT III дефицит тип 1 е в резултат на делеция на генен сегмент; точкова мутация или делеция, водещи до nonsense мутация и синтез на частичен протеин. AT III дефицит тип 2 се получава от точкови мутации, които не водят до нарушен синтез на протеина, но се получават структурни аномалии в мястото на свързване на протеазата или мястото на свързване на хепарина – дисфункционален протеин. Характеризира се с повтарящи се епизоди на ВТЕ. Тромбозата може да настъпи при отсъствие на допълнителни фактори. Дефицитът на AT III се проявява преди 55-годишна

възраст в 85% от случаите. Най-често презентацията на венозните тромбози е на долните крайници. Рядко се откриват такива и на необичайни места. Артериалната тромбоза се среща рядко. Доживотният риск от ВТЕ е 14-20 пъти по-висок спрямо индивидите без дефицит [15]. Наблюдава се нормално или леко повишено активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT) при пациенти, получаващи висока доза хепарин, което показва, че носителите са резистентни към хепарин.

Дефицитът на антитромбин III се доказва при нива на активност под 70% от нормалната или намалено ниво на антигена под 22 mg/dL, след като е изключена вторична причина за ниските му нива – чернодробно заболяване, консумативна коагулопатия или терапия с хепарин. Генетичният анализ на полиморфизми в гена за SERPINC1 потвърждава дефинитивно наличието на вроден AT III дефицит [16].

Лечението се осъществява с AT III концентрат. Пациентите с повтарящи се епизоди на тромбози трябва да получават продължителна терапия с антагонисти на витамин К, целяща стойности на международното нормализирано съотношение (INR) от 2.0-3.0, или ДОАК [17]. Пациентите с единичен епизод на тромбоза се лекуват 3-6 месеца с антагонисти на витамин К, след което трябва да се обмисли дългосрочна терапия, тъй като са с повишен риск от рецидив. При масивен ВТЕ или БТЕ може да се обмисли тромболитично лечение. За повечето асимптомни пациенти не се препоръчва да се лекуват, но трябва да получават профилактика при състояния, свързани с повишен риск.

Дефицит на протеин С

Протеин С е витамин К зависим плазмен протеин, който действа като естествен антикоагулант, тъй като неговата функция е да инактивира фактори Va и VIIIa. Активира се от тромбин-тромбомодулиновия комплекс [18]. Унаследява се автозомно-доминантно. Както при дефицита на AT III, дефицитът на протеин С също се подразделя на два типа – тип 1 (количествен) – намален синтез на нормален протеин, и тип 2 (качествен) – синтез на абнормно функциониращ протеин. Повечето пациенти са хетерозиготи с ниво на протеин С около 50%. При количествения, тип 1, дефицит повече от половината мутации са missense, докато при качествения, тип 2, често срещани са точкови мутации, засягащи функцията на протеин С. Въпреки асоциацията на дефицита на протеин С с риска от тромбози има категорични данни, които посочват, че много пациенти с този дефицит са асимптомни [19]. Наличието на допълнителни рискови фактори – придобити, генетични или и двете, е необходимо за провокиране на тромбоза при хетерозиготни пациенти с дефицит на протеин С.

Три клинични състояния се асоциират с дефицит на протеин С: ВТЕ при хетерозиготи; неонатална фулминантна пурпура при хомозиготи новородени и варфарин-индуцирана кожна nekроза при високи дози и отсъствие на застъпване с парентерален антикоагулант. При лечение с варфарин, особено при високи начални дози (над 5 mg), естествените антикоагуланти (AT III, PrC, PrS) се изчерпват по-бързо, отколкото витамин К зависимите прокоагулантни фактори. Това води до парадоксална хиперкоагулация в първите дни от лечението и при липса на застъпване с парентерален антикоагулант може да провокира изява на тромбози. Хетерозиготните индивиди имат 7 пъти по-висок риск за ВТЕ в сравнение с хомозиготните по нормален алел индивиди. Най-честата клинична изява са БТЕ, дълбоки венозни тромбози и повърхностен тромбофлебит. Дефицитът на протеин С води до умерено, но клинично значимо увеличение на риска от артериална тромбоза, особено при млади индивиди с наличие на допълнителни протромботични рискови фактори [20]. Хомозиготните пациенти с нива под 5% на протеин С могат да развият неонатална фулминантна пурпура, характеризираща се при раждането с пурпурен обрив в резултат на тромбоза на малките съдове [21]. Състоянието може да прогресира до хеморагичен обрив вследствие на nekроза и ДИК. Диагнозата се поставя чрез определяне на функционалната активност на протеин С и определяне на количественото ниво. Пациентите, които са на лечение с антагонисти на витамин К, е необходимо да изчакат поне 2 седмици, преди да изследват нивата на протеин С.

Лечение не се препоръчва при асимптомните пациенти, но те са показани за антикоагулантна профилактика при високорискови процедури. При пациентите с клинично изявена тромбоза се препоръчва начална антикоагулация с хепарин, след което дългосрочно лечение с витамин К антагонисти. Пациентите с единичен епизод на тромбоза се лекуват 3-6 месеца с антагонисти на витамин К. Дългосрочна антикоагулация трябва да се обмисли при пациентите с повече от един епизод, с единичен животозастрашаващ тромботичен епизод и при тези със значителна фамилна анамнеза за тромбоза. Лечението на неонаталната фулминантна пурпура е с протеин С концентрат [22].

Дефицит на протеин S

Протеин S действа като кофактор на активирания протеин С в инактивирането на фактори Va и VIIIa [23]. Също така инхибира директно протромбиназия и теназия комплекс. Протеин S е витамин К зависим антикоагулант, който се синтезира в черния дроб, ендотелните клетки и мегакариоцитите. Дефицитът на протеин S се

унаследява автозомно-доминантно [24]. Протеин S съществува в две форми: свързан с C4b-свързващ протеин и свободен. Дефицитът на протеин S се подразделя на три типа [25]. При тип 1 дефицит (количествено нарушение) активността и нивата на общия и свободния антиген са намалени до 50% от нормата. При тип 2 дефицит на протеин S (качествено нарушение) има нормални нива на свободния протеин и общия протеин, но се синтезира дисфункционален протеин S, с нарушена кофакторна активност. При тип 3 дефицит нивата на общия протеин са нормални, но нивата на свободния протеин и активността на протеин S са намалени. Както при дефицита на протеин C, много от пациентите с дефицит на протеин S и тромботичен епизод имат и допълнителни рискови фактори като APC-R. Индивидите с дефицит на протеин S се асоциират с 1.6-14 пъти по-висок риск за развитие на ВТЕ [24]. Наблюдава се повишен риск от периферна артериална тромбоза при пациентите с намалени нива на протеин S, независимо от генетичния вариант на PROS1, но не и миокарден инфаркт и инсулт [24]. Диагнозата се поставя при определяне на функционалната активност и/или количественото ниво на антигена в плазмата, след като се изключат FVL (APC-R) и придобити причини (чернодробни заболявания, дефицит на витамин K, орални антикоагуланти, бременност, нефротичен синдром, остра тромбоза или ДИК) [26]. Не се тества в острия период, тъй като се повишава свързването с C4b-свързващия протеин, което води до редукция на свободния протеин S. Възможно е и генетично тестване на PROS1 във фамилии с вече установена мутация, но не се препоръчва рутинно. Лечението и профилактиката са същите, както при дефицита на протеин C.

Хиперхомоцистеинемия

Хомоцистеинът е сулфхидрилна аминокиселина, която се получава при превръщането на метионина в цистеин. Метаболизира се чрез реакция на транссулфурация от ензима цистатионин бета-синтетаза (CBS) с B6 като кофактор и чрез реметилиране от ензима метилентетрахидрофолат редуктаза, който е фолат зависим, и метионин синтазата, за която е необходим B12 като кофактор [27]. Хиперхомоцистеинемията възниква при генетични дефекти в ензимите CBS и MTHFR (наследствена), при дефицит на кофакторите B6, фолат и B12 (придобита). Наследствената тежка хиперхомоцистеинемия > 100 $\mu\text{mol/l}$ е резултат от хомозиготно носителство на MTHFR и CBS дефицити. Наследствената лека до умерена хиперхомоцистеинемия, 15-100 $\mu\text{mol/l}$, е резултат от хетерозиготен MTHFR и CBS дефицити, но най-често е в резултат от термолабилен вариант на MTHFR (tMTHFR), който се експресира от вариант на

C677T гена [28]. Многофакторно е влиянието на високия хомоцистеин върху тромбогенността: ендотелна увреда, LDL оксидация, повишена експресия на тъканния фактор върху моноцитите и ендотелните клетки, тромбоцитна агрегация. Клиничните прояви при хомозиготите включват преждевременно съдово заболяване и тромбоза, умствена изостаналост, ектопична леща и скелетни аномалии [29]. Установено е, че хиперхомоцистеинемията, някога смятана за важен рисков фактор, има ограничена връзка с повишен риск от венозна или артериална тромбоза. Хетерозиготните носители на tMTHFR мутация имат нормални нива на хомоцистеин, освен ако нивата на фолат не са намалени. Хомозиготните носители на tMTHFR не се асоциират с клинично значим повишен риск от ВТЕ. Тромботичният риск е свързан с по-високи базални нива на хомоцистеин в плазмата [30]. В общата популация леката до умерена хиперхомоцистеинемия – хомозиготни или хетерозиготни варианти на MTHFR C677T, е свързана с 2- до 3-кратно повишен риск от първи ВТЕ в някои наблюдателни проучвания, но тази връзка е слаба или липсва след корекция на смущаващи фактори и не е подкрепена от рандомизирани проучвания с терапия за понижаване на хомоцистеина [31, 32]. Диагнозата се поставя чрез определяне на нивата на общия хомоцистеин над 12 $\mu\text{mol/l}$ [30]. Генетичното тестване за MTHFR C677T не подпомага определянето на риска за ВТЕ [33]. Лечението с фолиева киселина 0.5-5 mg дневно понижава нивата на хомоцистеин с 25%, но намалява риска от рецидивиращи епизоди на ВТЕ само при тежките форми на хиперхомоцистеинемия. При тежък дефицит на витамини B6, B12 и фолиева киселина или при тежка форма на хиперхомоцистеинемия последните трябва да се заместят [34].

Тромбофилия, асоциирана с инхибитора на плазминогенния активатор

Повишената активност или нива на PAI-1 се асоциират с увеличен риск от венозна или артериална тромбоза [35]. PAI-1 е инхибитор на тъканния плазминогенен активатор и урокиназния плазминогенен активатор, които превръщат плазминогена в плазмин. Повишените нива може да са в резултат на генетични варианти – полиморфизъм на PAI-1 гена – най-често 4G/5G, или придобити фактори – възпаление, злокачествени заболявания [36]. Полиморфизмът 4G/5G представлява инсерция/делеция в промотърния регион на SERPINE1 гена [37]. Генотипът 4G/4G е свързан с по-високи плазмени нива на PAI-1, докато 5G/5G е свързан с по-ниски нива. Клинично се наблюдават ДВТ, миокарден инфаркт и повтарящи се епизоди на ВТЕ. Високите нива на PAI-1 може да доведат до слаб отговор на тромболитичната терапия при остра артериална тромбоза [38].

Най-информативното изследване е измерването на функционално активната форма на PAI-1 чрез ELISA [39]. Чрез антигенен тест се определя общото количество PAI-1 в плазмата. Нивата на инхибитора са най-високи между 6:00 и 8:00 часа, поради което тестването е най-точно при вземане на пробата в този диапазон [40]. Тестването трябва да се извърши 2 до 3 месеца след остро тромботично събитие. Генетичното изследване се извършва чрез PCR базирани методи, като се определя генотипът (4G/4G, 4G/5G, 5G/5G) [41]. Въпреки това според AHA рутинното тестване нивата на PAI-1 или 4G/5G полиморфизмите не се препоръчва. Липсват убедителни данни за клинична значимост на PAI-1 4G/5G полиморфизма при диагностика, прогноза или терапевтично поведение при пациенти с тромбофилия, включително при тези с рецидивираща или необяснима тромбоза. Няма специфично лечение. Терапевтичните стратегии са насочени към антитромботични и модифициращи риска средства с вторични ефекти върху PAI-1.

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ

Антифосфолипидният синдром е една от най-честите причини за придобита тромбофилия и се среща при над 10% от пациентите с нововъзникнали тромбоемболични инциденти [42]. Протича както с венозни, така и с артериални тромбози. Срещат се и хора с положителни антифосфолипидни антитела, които нямат клинична изява [43]. Може да бъде самостоятелно (първично) заболяване или вторичен синдром, асоцииран с друго аутоимунно заболяване като системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит и др. АФС се асоциира с откриване в серума на болните на антифосфолипидни антитела (aPL), които трябва да бъдат потвърдени през интервал от минимум 12 седмици. Това са хетерогенна група антитела, насочени срещу фосфолипид-свързаните протеини (annexins II и V, β_2 -glycoprotein I, prothrombin и cardiolipin) и фосфолипиди, захванати за мембранните клетъчни рецептори, митохондрии, окислени липопротеини и активирани компоненти на комплемента. Предполага се, че предшестваща инфекция провокира синтеза на тези антитела при генетично предразположени индивиди [44]. Образованите имунни комплекси са тромбогенни, тъй като увеличават производството на тромбин, инхибират синтеза на естествените антикоагуланти като протеин С. Други aPL намаляват антикоагулантните свойства на ендотела и засилват адхезията и агрегацията на тромбоцитите. Някои са атерогенни, тъй като увеличават липидната пероксидация, а други нарушават храненето на плода чрез намаляване на плацентарната анти-тромботична и фибринолитична активност [35].

Клинични прояви на АФС са артериални и венозни тромбози, акушерска патология. Акушерската патология включва един или повече неочаквани смъртни случаи на морфологично здрав фетус ≥ 10 г.с.; една или повече преждевременни загуби на новородени ≤ 34 г.с. с нормална морфология; ≥ 3 спонтанни аборта преди 10 г.с., след като бъдат изключени хормонални или анатомични отклонения от страна на майката или генетични аномалии при двамата родители. Други клинични прояви на АФС са сърдечно-съдови (акцелерирана атеросклероза, задебеляване на аортна и митрална клапа, кардиомиопатия, неинфекциозни клапни вегетации); неврологични (хорея, когнитивна дисфункция, мигренозно главоболие, ретинална исхемия, гърчове, миелит); белодробни (дифузна алвеоларна хеморагия, пулмонална артериална хипертония); хематологични (аутоимунна хемолитична анемия, хипопротромбинемично кървене, синдром на Evans, тромбоцитопения); бъбречни/ендокринни (надбъбречна недостатъчност, антифосфолипидна нефропатия, стеноза на ренална артерия); мускулно-скелетни (асептична некроза, артралгии) и дерматологични (ливедоидни улцерации, дигитална исхемия, ливедо ретикуларис, феномен на Рейно, livedo racemosa, инфаркти на нокътното ложе) [45]. Класификационни критерии за АФС са наличие на 1 клиничен критерий и 1 лабораторен критерий (положителен LAC, положителни IgG/IgM aCL и положителни IgG/IgM anti- β_2 GP-I в умерени или високи титри, установени в рамките на 3 години преди клиничната изява). Тестване за наличие в серума на aPLs се препоръчва при пациенти с необясними тромбози, рецидивиращи аборти и/или мъртви раждания, както и наличие на някои от гореизброените клинични симптоми, насочващи към заболяването. Изследването включва трите основни антитела лупусен антикоагулант (IgM и IgG), anti-cardiolipin антитела (IgA, IgM и IgG) и anti- β_2 -glycoprotein I антитела (IgA, IgM и IgG). Посочените антитела трябва бъдат изследвани заедно, за да се установят пациенти с висок риск за развитие на АФС [46]. В противен случай има риск от неправилна диагноза и катастрофални последствия за пациента, оставен без терапия [47]. Изследването на anti-cardiolipin антитела (aCL) и това на anti- β_2 -glycoprotein I антитела (anti- β_2 GP-I) трябва да се интерпретират единствено ако са извършвани по стандартизиран ELISA метод. За умерено повишени титри се приемат стойности от 40-79 UI, а за високи – > 80 UI. Резултатите от изследване на лупусен антикоагулант (LAC) трябва да се интерпретират с внимание, тъй като фалшиво позитивни или негативни резултати може да се наблюдават по време на антикоагулантна терапия (най-добре е LAC да бъде изследван преди започване на антикоа-

гулантна терапия), във фазата на остра тромбоза (поради острофазов отговор с повишаване на ф. VIII и С-реактивен протеин) и по време на бременност (поради повишаване на коагулационните фактори). Лечението на АФС според риска и клиничните изяви е с ниски дози аспирин, витамин К антагонисти, директни орални антикоагуланти, нискомолекулни хепарини, хидроксихлорквин, имуновенин и плазмафереза [48].

ПРЕПОРЪКИ ЗА ТЕСТВАНЕ

Няма универсален консенсус относно това на кого трябва да се предлага изследване за тромбофилия, но всеобщото съгласие е, че има свръхтестване. Тестовите за изследване на хиперкоагулационните състояния – “панели”, и по-добрата възможност за идентифициране на аномалия при тестваните лица са довели до свръхтестване на пациенти с тромбози [49]. Тестването за придобита или наследствена тромбофилия показва, че над 50% от пациентите с първи епизод на ВТЕ имат аномалия, която обаче може да има минимално значение за последващото лечение на повечето от тези пациенти. Тестването “само за да се знае” не е нито икономически изгодно, нито клинично подходящо. Изследванията трябва да се правят, след като е преминал острият епизод и пациентът не получава антикоагуланти, тъй като острофазовият отговор може да повлияе функционалните коагулационни тестове. Изключение е скринингът чрез ДНК тест за APC-R. Пациенти с провокирана венозна тромбоемболия и тези с артериална тромбоза не трябва да се изследват рутинно за тромбофилия [50].

Американското дружество по хематология препоръчва изследването да се осъществи, когато резултатите биха повлияли на лечението, нап-

ример с цел тромбoproфилактика по време на незначителни преходни рискови фактори за ВТЕ, по време на бременност или след раждане или за информиране на решенията относно употребата на хормони при жени с фамилна анамнеза за тромбофилия [50]. Дружеството съветва за селективно изследване за известната фамилна тромбофилия, а не за широкопанелно изследване, тъй като панелното изследване рядко променя лечението и може да увеличи риска от кървене при ненужна антикоагулация. Обосновката е, че безразборното изследване не подобрява резултатите и може да доведе до вреда, докато целенасоченото изследване при сценарии с висок риск може да насочи превантивните стратегии [50]. Разработените насоки разглеждат различни клинични сценарии, при които биха възникнали въпроси относно необходимостта от тестване за тромбофилия и избора на продължителност на антикоагулантната профилактика. Насоките са обособени в две големи групи: поведение при пациенти с клинично изявена тромбоза и поведение при пациенти с фамилна анамнеза за ВТЕ и/или тромбофилия без симптоматична тромбоза. В обобщен вид по-долу са разгледани насоките в контекста на всяка една от двете групи пациенти.

Тестване за тромбофилия при пациенти със симптоматичен ВТЕ

При пациентите със симптоматичен епизод на ВТЕ препоръките се подразделят в зависимост от клиничната изява на тромботичния епизод: дали се касае за класическа тромбоза – ДВТ/БТЕ, или за тромбоза с необичайна локализация. Допълнително пациентите с ДВТ/БТЕ се разглеждат в зависимост от наличието или отсъствието на провокиращи фактори, фиг. 1.



Фиг. 1. Клинични сценарии при пациенти със симптоматичен ВТЕ и препоръки за тромбофилия тестване

Според актуалните препоръки на ASH за лечение на ВТЕ при пациенти с непровокиран ВТЕ се препоръчва доживотна антикоагулантна терапия. При пациенти с непровокиран ВТЕ не се препоръчва тестване за тромбофилия, с цел да се предложи доживотна антикоагулация само за пациентите с тромбофилия спрямо краткосрочна за пациентите без тромбофилия, тъй като рискът от рецидивиращи тромбози при непровокирана тромбоза е сравним между пациентите без тромбофилия и пациентите с която и да е херeditарна тромбофилия и АФС. Спирането на антикоагулантната терапия би довело до значително повишена честота на ВТЕ при пациентите без тромбофилия за сметка на предотвратяване на малък брой събития, свързани с кървене.

При пациенти с тромбоза, провокирана от хирургична интервенция, в общия случай се прилага краткосрочна антикоагулантна терапия за 3-6 месеца. Тестване за тромбофилия, с цел да се предложи доживотна антикоагулантна терапия при пациентите, при които се установи такава, не се препоръчва, тъй като това би довело до предотвратяване на малък брой рецидивиращи епизоди на ВТЕ при тези пациенти за сметка на повишен риск от кървене.

При пациенти с ВТЕ, провокиран от временен нехирургичен рисков фактор, дефиниран като: хоспитализация на легло за ≥ 3 дни при остро заболяване или комбинация от малки фактори като хоспитализация за < 3 дни с остро заболяване, прстой на легло извън болница за ≥ 3 дни или травма на крака с намалена подвижност за поне 3 дни, както и при ВТЕ по време на бременност или в следродовия период и ВТЕ, свързан с употреба на орални контрацептиви, се препоръчва тестване за тромбофилия, за да се определи продължителността на антикоагулантната терапия. Целта е да се приложи доживотна антикоагулация при пациентите с установена тромбофилия, а при пациенти без тромбофилия да се преустанови антикоагулантната терапия след завършване на първичното лечение. В общия случай препоръките на ASH за лечение на ВТЕ в един от трите клинични сценария са спиране на първичната антикоагулантна терапия след първите 3 мес. Идентифицирането на пациентите с тромбофилия при тези три клинични сценария и удължаването на антикоагулантна те-

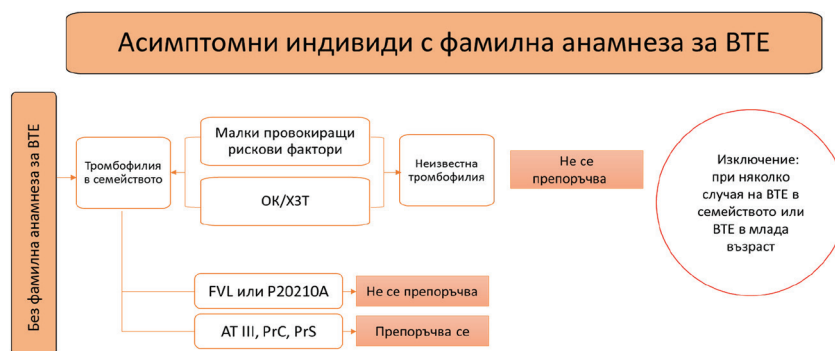
рапия до живот биха довели до значима редукция на честотата на ВТЕ рецидив при тези пациенти при пренебрежим хеморагичен риск.

При симптоматична тромбоза с необичайна локализация се разглеждат венозни тромбози с церебрална и спланхникусова локализация. Препоръките се разделят на два контекста в зависимост от наличието на установим постоянен рисков фактор. Когато е налице постоянен рисков фактор, напр. активен карцином, възпалителна болест на червата, хронична инфекция, хронична имобилизация и др., или ситуация, в която се предполага антикоагулантна терапия за неопределен период, не се препоръчва тестване за тромбофилия. Препоръчва се тестване за тромбофилия, когато е възможно спирането на антикоагулантната терапия след първичното лечение, т.е. липсва постоянен тромбогенен рисков фактор или ситуация, която налага продължителна антикоагулантна терапия. В този случай целта е да се идентифицират пациентите с тромбофилия, при които продължителна антикоагулантна терапия е показана, а при пациентите без тромбофилия лечението да се преустанови след 3-6 месеца при преходен провокиращ фактор или 6-12 месеца при непровокирана тромбоза.

Тестване за тромбофилия при асимптомни пациенти с фамилна анамнеза за ВТЕ и/или тромбофилия

В тази част от препоръките са разглеждат индикациите за тестване за тромбофилия при индивиди без клинична изява на ВТЕ, но с фамилна обремененост за ВТЕ или фамилна анамнеза за тромбофилия. Целта на препоръките е да се предложи стратегия, при която съобразно клиничната ситуация тестването за тромбофилия ще е свързано с промяна на риска от тромботични събития и неблагоприятни последици.

При лица с фамилна анамнеза за ВТЕ (първа или втора линия родственици) и носителство на FVL или P20210A (тромбофилия с нисък риск), които имат незначителен провокиращ рисков фактор за ВТЕ (напр. неподвижност или леко нараняване, заболяване или инфекция), насоките на ASH предлагат да не се провежда тест за известната фамилна тромбофилия, фиг. 2.



Фиг. 2. Препоръки за тестване за тромбофилия при асимптомни пациенти с фамилна анамнеза за ВТЕ и/или тромбофилия и с експозиция на малки рискови фактори или хормонална терапия

Лица с фамилна анамнеза за ВТЕ и за дефицит на АТ III, PrC или PrS (тромбофилия с висок риск) в семейството, които имат незначителен провокиращ рисков фактор за ВТЕ, е препоръчително да се изследват за известната фамилна тромбофилия, с цел да се провежда антикоагулантна профилактика.

За лица с фамилна анамнеза за ВТЕ, но с неизвестен тромбофилен статус в семейството, които имат незначителен провокиращ рисков фактор за ВТЕ, насоките на АШН предлагат да не се изследват всички наследствени тромбофилии (използвайки набор от тестове). Тестване за тромбофилия може да се обмисли, ако лицата имат няколко членове на семейството с ВТЕ или ако родственикът с ВТЕ е бил млад.

За лица с фамилна анамнеза за FVL или P20210A, но без фамилна анамнеза за ВТЕ, които имат незначителен провокиращ рисков фактор за ВТЕ, насоките на АШН предлагат да не се провежда тестване за известната тромбофилия.

За лица с фамилна анамнеза за дефицит на АТ III, PrC или PrS при родственици по първа линия, но без фамилна анамнеза за ВТЕ, които имат незначителен провокиращ рисков фактор за ВТЕ, насоките на АШН предлагат тестване за известната тромбофилия. Панелът предлага тромбопрофилактика при лица с тромбофилия и липса на тромбопрофилактика при лица без тромбофилия.

За жени с фамилна анамнеза за ВТЕ и неизвестен тромбофилен статус в семейството, които обмислят употребата на ОК или ХЗТ, не се препоръчва изследване за тромбофилия. За жени с фамилна анамнеза за ВТЕ и известен FVL или P20210A в семейството не се препоръчва тестване за известната фамилна тромбофилия, с цел употребата на ОК или ХЗТ. За жени с фамилна анамнеза за ВТЕ и известен дефицит на АТ III, PrC или PrS в семейството се препоръчва тест за известната фамилна тромбофилия с цел избягване на ОК и ХЗТ при жени с тромбофилия с висок риск.

За жени с фамилна анамнеза за ВТЕ и известен хомозиготен FVL, комбинация от FVL и P20210A или антитромбинов дефицит в семейството се пре-

поръчва изследване за известната фамилна тромбофилия с цел антепартална тромбопрофилактика за жени със същата фамилна тромбофилия и липса на антепартална профилактика за жени без същата фамилна тромбофилия, фиг. 3.

При жени с фамилна анамнеза за ВТЕ и известен дефицит на протеин С или протеин S в семейството се препоръчва или изследване за известната фамилна тромбофилия, или отказ от изследване за тромбофилия, с цел антепартална профилактика, т.е. преценката е на лекуващия лекар, фиг. 3.

При жени с фамилна анамнеза за ВТЕ при родственик по първа линия и известен хомозиготен FVL, комбинация от FVL и P20210A, дефицит на антитромбин, дефицит на протеин С или дефицит на протеин S в семейството насоките на АШН предлагат изследване за известната фамилна тромбофилия. Панелът предлага постпартална тромбопрофилактика за жени със същата фамилна тромбофилия и липса на профилактика за жени без същата фамилна тромбофилия, фиг. 3.

За жени с фамилна анамнеза за ВТЕ при родственик по втора съребрена линия и известна комбинация от FVL и P20210A или дефицит на антитромбин в семейството насоките на АШН предлагат изследване за известната фамилна тромбофилия. Панелът предлага следродилна тромбопрофилактика при жени с тромбофилия и липса на следродилна профилактика за жени без тромбофилия.

За жени с фамилна анамнеза за ВТЕ от втора степен и известен дефицит на протеин С или протеин S в семейството насоките на АШН предлагат или тестване за известната фамилна тромбофилия, с цел следродилна тромбопрофилактика, или да не се извършва тестване за тромбофилия, т.е. преценката е на лекуващия лекар.

При пациенти със солидни тумори, които получават системна терапия, имат фамилна анамнеза за ВТЕ и са с нисък или среден риск от ВТЕ, се препоръчва изследване за наследствена тромбофилия. Препоръчва се амбулаторна тромбопрофилактика при пациентите с тромбофилия.



Фиг. 3. Препоръки за тестване за тромбофилия при асимптомни пациенти с фамилна анамнеза за ВТЕ и/или тромбофилия и бременност

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбофилията е рисков фактор за развитието на ВТЕ, но общият консенсус не препоръчва рутинното изследване за наследствена тромбофилия. Тестването се препоръчва при определени високорискови сценарии. При пациентите с известна фамилна тромбофилия изследванията трябва да бъдат селектирани, а не да се назначава широкопанелно изследване, което невинаги включва тромбофилните нарушения, които са свързани с тромботични епизоди – FVL, P20210A, дефицит на АТ III, дефицит на РrС и дефицит на РrS. То включва други нарушения (MTHFR, PAI-1 и др.), които нямат клинично значение, рядко променят лечението, и може да увеличи риска от кръвене при ненужна антикоагулация. Тази свръхдиагностика не подобрява резултатите, икономически неизгодна е и може да доведе до вреда, докато целенасоченото изследване при сценарии с висок риск може да насочи превантивните стратегии.

Финансиране. *Работата е частично осъществена по проект BG-RRP-2.011-0025 "Създаване на база данни за патологична бременност и извличане на нови знания с цел идентифициране на диагностични маркери" с финансовата подкрепа на Европейския съюз – Следващо Поколение ЕС.*

Библиография

1. Анастасова-Постаджиян М, Върбанова В, Райнов Ю. Тромбофилия. Индикации за провеждане на изследване. MEDINFO. 2019;19(4):98–101. // Anastasova-Postadzhiyan M, Varbanova V, Raynov Y. Thrombophilia. Indications for testing. MEDINFO. 2019;19(4):98–101.
2. Викентиева Е. Генетични рискови фактори за тромбофилия. Военна медицина. 2021, 73(4):3–10. // Vikentieva E. Genetic risk factors for thrombophilia. Voен Meditsina. 2021, 73(4):3–10.
3. Кюркчиев А, Гиров К, Боянова-Машкина М. Някои генетични фактори и тяхната роля за профилактиката и лечението на дълбоката венозна тромбоза – фактор LeidenV, протромбин G20210A. Военна медицина. 2017;69(1):11–7. // Kurkchiev A, Guirov K, Boyanova-Mashkina M. Some genetic factors and their role for prophylaxy and treatment of deep venous thrombosis – factor LeidenV, prothrombin G20210A. Voен Meditsina. 2017;69(1):11–7.
4. Чолакова М, Михнев Н, Стайков И. Наследствена тромбофилия. Рисков фактор за исхемичен мозъчен инсулт при пациенти в млада възраст. Възможности за лечение. MEDINFO. 23(6):14–7. // Cholakova M, Mihnev N, Staykov I. Hereditary thrombophilia. Risk factor for ischemic stroke in young patients. Treatment options. MEDINFO. 23(6):14–7.
5. Amiral J, Vissac AM, Seghatchian J. Laboratory assessment of Activated Protein C Resistance/Factor V-Leiden and performance characteristics of a new quantitative assay. Transfus Apher Sci, 2017, 56(6):906–13.
6. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. Int J Mol Sci, 2023, 24(4):3169.
7. Kenet G, Lütthoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children. Circulation, 2010, 121(16):1838–47.
8. Badescu MC, Butnariu LI, Costache AD, et al. Acute Myocardial Infarction in Patients with Hereditary Thrombophilia. Life, 2023, 13(6):1371.
9. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. Thromb Haemost, 2009, 102(8):360–70.
10. Lijfering WM, Brouwer JLP, Veeger NJGM, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis. Blood, 2009, 113(21):5314–22.
11. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, et al. Interaction Between the G20210A Mutation of the Prothrombin Gene and Oral Contraceptive Use. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19(3):700–3.
12. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and Factor V Mutations in Women with a History of Thrombosis. N Engl J Med, 2000, 342(6):374–80.
13. Тотева И, Златанова Г, Янкова С и др. Наследствен дефицит на Анти тромбин. Педиатрия, 2025, 65, (3) 44–47. // Toteva I, Zlatanova G, Yankova S, et al. Hereditary Antithrombin Deficiency. Pediatrics, 2025, 65, (3) 44–47.
14. Perry SL, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. Clin Chest Med, 2003, 24(1):153–70.
15. Croles F, Borjas-Howard J, Nasserinejad K, et al. Risk of Venous Thrombosis in Antithrombin Deficiency. Semin Thromb Hemost, 2018, 44(4):315–26.
16. Bravo-Pérez C, Vicente V, Corral J. Management of antithrombin deficiency. Expert Rev Hematol, 2019, 12(6):397–405.
17. Pabinger I, Thaler J. How I treat patients with hereditary antithrombin deficiency. Blood, 2019, 134(26):2346–53.
18. Marlar RA, Gausman JN. Assessment of Hereditary Thrombophilia: Protein C testing. Methods Mol Biol, 2017, 1646:145–51.
19. Dinarvand P, Moser KA. Protein C Deficiency. Arch Pathol Lab Med, 2019, 143(10):1281–5.
20. Mahmoodi BK, Brouwer JLP, Veeger NJGM, et al. Hereditary deficiency of protein C or protein S. Circulation, 2008, 118(16):1659–67.
21. Unal S, Gumruk F, Yigit S, et al. A novel mutation in protein C gene. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(4):763–4.
22. Manco-Johnson MJ, Bomgaars L, Palascak J, et al. Efficacy and safety of protein C concentrate. Thromb Haemost, 2016, 116(1):58–68.
23. Gierula M, Ahnström J. Anticoagulant protein S. J Thromb Haemost, 2020, 18(11):2801–11.
24. Chaudhry SA, Haj AK, Ryu J, et al. Population-Scale Studies of Protein S Abnormalities. JAMA, 2025, 333(16):1423.
25. D'Angelo A, Viganò D'Angelo S. Protein S deficiency. Haematologica, 2008, 93(4):498–501.
26. Marlar RA, Gausman JN. Assessment of Hereditary Thrombophilia: Protein S testing. Methods Mol Biol, 2017, 1646:153–60.
27. Selhub J. Homocysteine metabolism. Annu Rev Nutr, 1999, 19:217–46.
28. Gaustadnes M, Rüdiger N, Rasmussen K, et al. Hyperhomocysteinemia with thrombosis. Thromb Haemost, 2000, 83(4):554–8.
29. Чомпалов К. Ранната субклинична исхемична мозъчносъдова болест - неврологични и невропсихологични акценти. Субклинична мозъчносъдова болест. Бълг. Неврол. 2015;16(2):124–9. // Chompalov K. Early subclinical ischaemic cerebrovascular disease - neurological and neuropsychological accents. Bulg Neurol. 2015;16(2):124–9.
30. Kolev D, Enisheina E, Ramsheva Z, Titianova E, Kolev D, Enisheina E, et al. Homocystein and the Risk of Cerebrovascular Disease. Neurosonology Cereb Hemodynamics. 2007;3(2):65–71.
31. Hensen ADO, Lijfering WM, Cannegieter SC, et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent thrombosis. Br J Haematol, 2019, 187(2):219–26.
32. Ospina-Romero M, Cannegieter SC, den Heijer M, et al. Hyperhomocysteinemia and first thrombosis. Am J Epidemiol, 2018, 187(7):1392–400.
33. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med, 2017, 377(12):1177–87.
34. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Oussalah A, et al. Hyperhomocysteinemia in cardiovascular diseases. Thromb Haemost, 2023, 123(3):270–82.
35. Staneva M, Stoeva N, Yovev S, Chilingirova N. Predisposition to idiopathic venous thromboembolism: A study on 67 patients. Comptes Rendus Acad Bulg Sci. 2017;70(4):587–92.
36. Kohler HP, Grant PJ. PAI-1 and coronary artery disease. N Engl J Med, 2000, 342(24):1792–801.
37. Zhao L, Bracken MB, Dewan AT, et al. SERPINE1 polymorphism and pre-eclampsia. Mol Hum Reprod, 2013, 19(3):136–43.
38. Sinkovic A. Prognostic role of PAI-1. Clin Cardiol, 2000, 23(7):486–9.
39. Shang L, Xue G, Gong L, et al. ELISA for PAI-1 detection. Anal Chim Acta, 2019, 1053:98–104.
40. Yamaguchi M, Mizunuma H, Miyamoto K, et al. Inhibin concentrations in men. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 72(3):554–9.
41. Andreeva T, Komsa-Penkova R, Langari A, et al. Platelet features in early pregnancy loss. Int J Mol Sci, 2021, 22(15):7778.
42. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, et al. Epidemiology of APS. Curr Rheumatol Rep, 2022, 23(12):85.
43. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. ACR/EULAR criteria. Ann Rheum Dis, 2023, 82(10):1258–70.
44. Green D. Pathophysiology of APS. Thromb Haemost, 2022, 122(7):1085–95.
45. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome. BMJ, 2023, 380:e069717.
46. Tripodi A, Scalabrino E, Clerici M, et al. Laboratory diagnosis of APS. Biomedicine, 2023, 11(6):1760.
47. Heikal N, Martins TB, White SK, et al. Laboratory evaluation of APS. Am J Clin Pathol, 2019, 152(5):638–46.
48. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations. Ann Rheum Dis, 2019, 78(10):1296–304.
49. Hoffbrand AV, Chowdhury P, Collins G, et al. Hoffbrand's essential haematology. Wiley-Blackwell, 2024, 490 p.
50. Middeldorp S, Nieuwlaar R, Baumann Kreuziger L, et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. Blood Adv. 2023 Nov 28;7(22):7101–38.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Д-р Елина Белева
e-mail: elina.beleva@biomed.bas.bg
ORCID: 0000-0002-2426-6589