Екатерина Юрьевна Печёрина, заместитель директора лаборатории ЦИР, врач КДЛ

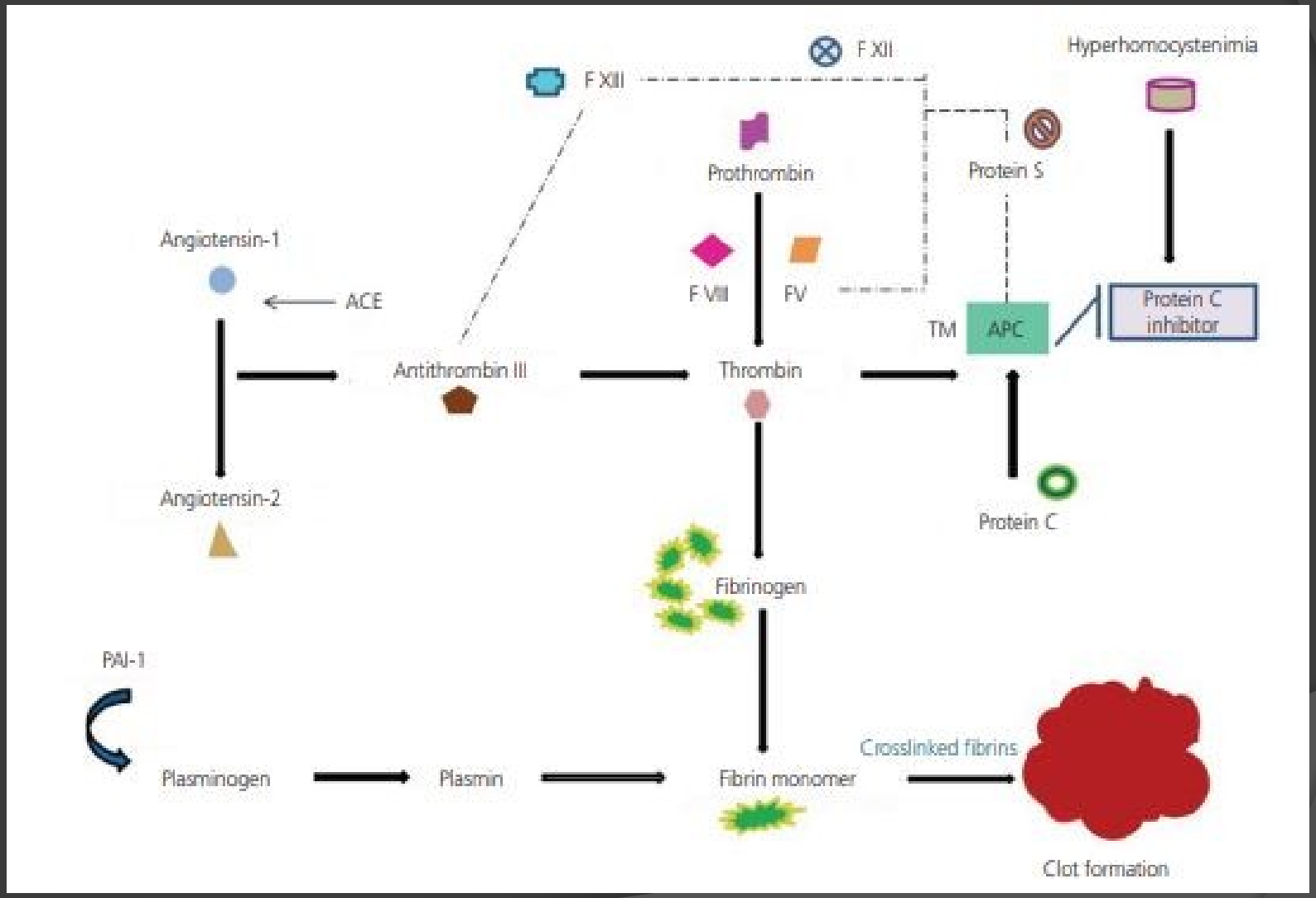
Анна Игоревна Дрожжина, акушер-гинеколог, гемостазиолог ЦИР

ДЕФИЦИТЫ ЕСТЕСТВЕННЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Тромбофилия – является одной из наиболее существенных причин осложнений беременности, которая потенциально может наносить вред плоду и подвергать опасности беременность. В связи с этим, благополучный исход беременности зависит от поддержания тонкого баланса между свертывающими и противосвертывающими факторами, ответственными за обеспечение перестройки базальной пластинки для обеспечения адекватной плацентации. В случаях осложненного течения беременности, привычного невынашивания беременности необходимо систематически исключать факторы со стороны системы гемостаза а также другие факторы, для определения адекватной стратегии ведения беременности.

Большинство (50-60%) случаев наследственных тромбофилий это результат мутаций генов Фактора V Лейдена и гена протромбина, в то время как дефициты протеинов C, S и Антитромбина составляют остальной процент случаев.

Механизм Тромбофилии при ПНБ



Антикоагулянтная система (естественные антикоагулянты крови)

- Протеин С
- Протеин S
- Антитромбин III

Протеин С и S – это витамин К-зависимые протеины плазмы, которые работают совместно, как неотъемлемая часть естественной антикоагулянтной системы крови. Они работают через избирательную инактивацию FV и FVIIIa, необходимых для образования тромбина и активации Фактора X . Активированный протеин С расщепляет активированные V и VIII факторы, что делает его крайне важным компонентом противосвертывающего механизма. Образование активированного протеина С происходит путем активации протеина С комплексом тромбин-тромбомодулин. Протеин S служит кофактором для Активированного протеина С, усиливая его способность ограничивать свертываемость крови. Протеин S усиливает эффекты протеина С на факторы V и VIII, тем самым снижая образование тромбина.

- Главными причинами дефицита протеинов С и S являются мутации генов отвечающих за их синтез. Приобретенный дефицит также имеет место быть, но значительно реже, и происходит в результате разнообразных причин и/или использования определенных лекарственных средств. Данное состояние требует еще более пристального внимания среди беременных женщин, ввиду протромботического состояния характерного для беременности. Нормальная беременность сопровождается повышением прокоагулянтной активности, снижением фибринолиза и снижением антикоагулянтной активности для поддержания плацентарного гомеостаза в беременность. Однако, гиперкоагуляция ввиду дефицита какого-либо из антитромботических факторов ведет к тромбозу плаценты, гипоперфузии, задержке роста плода, внутриутробной гибели плода, и последующему выкидышу

- Наследственный дефицит протеина С является аутосомно-доминантным и повышает риск тромбозов, степень которого зависит от гомозиготного или гетерозиготного носительства мутации. Протеин С кодируется геном PROC, расположенном на 2 хромосоме. В настоящее время известно около 300 различных мутаций гена протеина С. Некоторые из них приводят к почти полной потере функции гена и развитию неонатальной фульминантной пурпуры, другие незначительно влияют на функцию белка и несколько повышают риск развития тромбофилии.
- 2 из 1000 индивидуумов могут иметь дефицит протеина С, но однако у большинства это не сопровождается тромбозами, так как фенотипическая экспрессия очень сильно варьирует.

- Различают два типа дефицита протеина С:
- - I тип (истинный, количественный) встречается наиболее часто и характеризуется снижением уровня иммунологической и функциональной активности протеина С;
- - тип II (дисфункциональный) — нормальная иммунологическая и сниженная функциональная активность протеина С.
- Гетерозиготный дефицит протеина С встречается у 3,7% лиц с тромбозами глубоких вен нижних конечностей и 0,2-0,4% общей популяции. Дефицит протеина С повышает риск тромбообразования в 5-8 раз.

- Риск ВТЭО у здоровых беременных женщин составляет 1:1000, а в случае дефицита протеина С риск возрастает от 2х до 11 раз.

Определение протеина С может быть выполнено различными методами:

- 1) ИФА-определение уровня протеина С (нет оценки функциональной активности).
- 2) Определение уровня антител к протеину С.
- 3) Определение функциональной активности протеина С

Резистентность к активированному протеину С (APC-R) означает неспособность протеина С расщеплять и инактивировать факторы Va и/или VIIIa. Разнообразные пусковые факторы могут быть причиной резистентности к протеину С, которая может быть наследственно обусловленной или приобретенной. Наиболее распространенным примером генетически обусловленной APC-R является мутация фактора V Лейден.

Протромботический эффект APC-R при FV-мутации Лейдена имеет по меньшей мере 2 объяснения:

- Нарушение деградации FVa под действием APC, в то время как прокоагулянтный эффект мутировавшего FVa сохраняется.
- Нарушение в процессе деградации FVIIIa, поскольку нормальный кливаж FV в области Arg506 необходим для осуществления синергичной APC-кофакторной активности FV наряду с протеином S в деградации фактора VIIIa.

Наряду с описанными выше эффектами фактора VLeiden весьма значимы и эффекты этой мутации на фибринолиз. В настоящее время хорошо известны профибринолитические свойства APC. Нарушение профибринолитического ответа на APC у пациентов FVLeiden является TAFI-зависимым. Этот феномен представляет один из немаловажных механизмов протромботической тенденции у пациентов с мутацией FVLeiden.

British Journal of Obstetrics and Gynaecology
August 1996, Vol. 103, pp. 842–844

CASE REPORT

Placental thrombosis and second trimester miscarriage in association with activated protein C resistance

* **R. S. Rai** *Research Fellow* (*Obstetrics and Gynaecology*), * **L. Regan** *Senior Lecturer* (*Obstetrics and Gynaecology*), † **A. Chitolie** *Research Scientist* (*Haematology*), †† **J. G. Donald** *Consultant* (*Obstetrics and Gynaecology*), ** **H. Cohen** *Senior Lecturer* (*Haematology*)

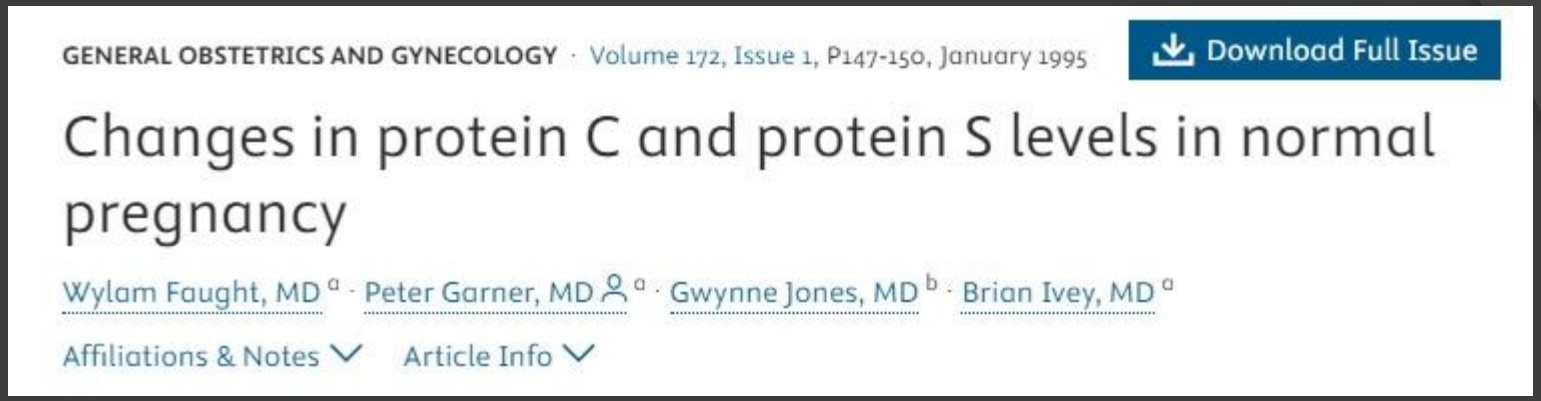
*Departments of * Obstetrics and Gynaecology and ** Haematology, St Mary's Hospital Medical School, Imperial College of Science, Technology and Medicine, University of London; † Department of Haematology, University College London; †† Department of Obstetrics and Gynaecology, Perth Royal Infirmary*

Антифосфолипидные антитела (АФА) обладают способностью ингибировать систему протеина С несколькими путями:

1) ингибируют формирование тромбина, активатора протеина С (тромбиновый парадокс);
2) ингибируют активацию протеина С через влияние на тромбомодулин (антитела к тромбомодулину);
3) ингибируют APC активность (приобретенная резистентность APC), что может достигаться: а) через ингибицию сборки протеинов комплекса протеина С на анионных поверхностях фосфолипидных матриц; б) через прямую ингибицию APC активности; в) через ингибицию кофакторов Va и VIIIa;
4) антитела влияют на уровни протеина С и/или протеина S (приобретенный дефицит).

Антитела к протромбину и b2-гликопротеину нарушают формирование протромбиназного комплекса. Это механизм лежит в основе феномена волчаночного антикоагулянта. Антитифосфолипидные антитела обуславливают формирование резистентности к активированному протеину С за счет нескольких механизмов: нарушение образования тромбина — активатора протеина С (тромбиновый парадокс), инактивация протеинов С и S, нарушении функции тромбомодулина (антитела к тромбомодулину), нарушение сборки APC на анионной фосфолипидной поверхности.

Так называемый тромбиновый парадокс связан с тем, что тромбин обладает и анти-, и протромботическими свойствами в системе гемостаза. При низких концентрациях тромбина проявляется преимущественно активация естественного антикоагулянта — протеина С. В этот момент тромбин — антитромботический агент. Когда формируется больше тромбина, фибриноген превращается в фибрин, а FVa и FVIIIa активируются: тромбин проявляет протромботические свойства. АФА ингибируют низкие уровни формирования тромбина, которые наблюдаются в норме, и снижает уровни циркулирующего активированного протеина С (APC). После повреждения сосудистой стенки уровня циркулирующего APC становится недостаточно для предупреждения неконтролируемого образования тромба, и гемостатический баланс смещается в протромботическую сторону.



При нормальной беременности активность протеинов C и S обычно значительно не изменяется. Только уровень свободного протеина S значительно падает в первом и во втором триместрах беременности, однако дальнейшего снижения в третьем триместре не происходит.

Активность протеина С значительно увеличивается во втором триместре беременности. Снижение активности в беременность ассоциированно с тромбозами, в том числе рецидивирующими, угрозой прерывания беременности.

Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology

Clin. Exp. Obstet. Gynecol. **2023**; 50(11): 242
https://doi.org/10.31083/j.ceog5011242

Original Research

Association between Plasma Protein C Activity and Adverse Pregnancy Outcome in Pregnant Women: A Retrospective Cohort Study

Yunxia Wang[1], Xiaoli Wang[1], Jian Xu[2], Xiaojing Zhang[1], Shan Wang[1,*]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, 250021 Jinan, Shandong, China
[2]Department of Traditional Chinese Medicine, The First People's Hospital of Taian, 271002 Taian, Shandong, China
*Correspondence: drwangshan@163.com (Shan Wang)

Academic Editor: Michael H. Dahan
Submitted: 1 August 2023 Revised: 20 September 2023 Accepted: 25 September 2023 Published: 22 November 2023

Протеин S (PS) - витамин К-зависимый белок плазмы. Протеин S выступает в качестве неферментативного кофактора для активированного протеина С, способствуя инактивации факторов Va и VIIIa, таким образом ингибируя процесс свертывания. Также протеин S является кофактором белка-ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), который ингибирует активность тканевых факторов, что в свою очередь приводит к инактивации фактора Xa Протеин S синтезируется преимущественно гепатоцитами, а также макрофагами, эндотелиальными и другими клетками.

- Протеин S существует в плазме в двух формах: свободной, функционально активной форме и неактивной форме в комплексе с C4b-связывающим белком (C4BPA), связанным с помощью SHBG-подобного домена. При этом в плазме 40% протеина S представлено в свободной форме и 60% в связанной (неактивной).

Наследственный дефицит белка S (PSD) — аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью, вызванное генетическими вариантами в гене PROS1. Ген PROS1 расположен на 3 хромосоме. На сегодняшний день описано более 400 генетических вариантов.

- Наследственный дефицит протеина S подразделяют на 3 типа:
- I тип (количественный) с функциональной недостаточностью протеина S и низкими уровнями свободного и тотального протеина S;
- II тип (качественный) с функциональной недостаточностью протеина S и уровнем свободного и тотального протеина S в пределах референтных значений;
- III тип (смешанный) с функциональной недостаточностью протеина S, низким уровнем свободного и уровнем тотального протеина S в пределах референтных значений.

- У 95% пациентов обнаруживается дефицит I или III типа. ВТЭО являются основными клиническими проявлениями у большинства пациентов с гетерозиготными вариантами гена PROS1. В подавляющем большинстве случаев клиническая картина представлена тромбозом глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболией легочной артерии. Варианты в гене PROS1 связаны не только с повышенным риском развития венозного тромбоза, но и увеличивают риск артериальной эмболии, что приводит, в том числе, к инфаркту мозга и миокарда. Около половины пациентов с дефицитом протеина S развивают симптомы в возрасте до 55 лет, в то время как у некоторых из них не возникает осложнений за всю жизнь.

- Диагностика дефицита протеина S основана на определении уровней тотального (общего) и свободного антигенов протеина S. Помимо этого используются тесты определения активности протеина S, где протеин S выступает в качестве кофактора APC.

Уровень общего протеина S и его активности снижается в течение беременности, в то время как специфическая активность протеина S снижается во втором и третьем триместрах и повышается после родов. Во время беременности уровень протеина S снижается до уровней характерных для врожденного дефицита, в связи с чем адекватная диагностика во время беременности затруднительна. На сегодняшний день нет референсных интервалов для беременности.

J Obstet Gynaecol Res. 2020 Mar;46(3):376-381. doi: 10.1111/jog.14182. Epub 2020 Jan 10.

Evaluation of the plasma protein S dynamics during pregnancy using a total protein S assay: Protein S–specific activity decreased from the second trimester

Sawako Takeuchi [1], Tomoko Adachi [1], Tomohide Tsuda [2], Xiuri Jin [2], Takahiro Yamashita [1]

Affiliations + expand

PMID: 31922342 DOI: 10.1111/jog.14182

Наличие в анамнезе ПЭ, HELLP-синдрома, ПНБ, ВТЭО и задержки роста плода является показанием к обследованию на Дефицит протеина S.

ejog European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

Articles Publish Topics About Contact

POSTER PRESENTATION · Volume 206, E90, November 2016

Importance of protein S deficiency diagnosis in pre-conceptional period and during pregnancy – Portuguese experience in a tertiary hospital

Angela Rodrigues [1] · Sofia Pedrosa [1] · Maria Mendes [2] · ... · Inês Marques [1] · Jamon Salvado [2] · Maia Céu Almeida [1] ... Show more

Affiliations & Notes Article Info

Согласно исследованиям, у беременных женщин с сочетанным дефицитом протеина С и S сопровождается Задержкой внутриутробного развития по данным УЗИ, нарушением кровотока артерии пуповины. Скрининг на наличие дефицита протеинов С и S необходим во всех случаях привычного невынашивания беременности.

Case Report

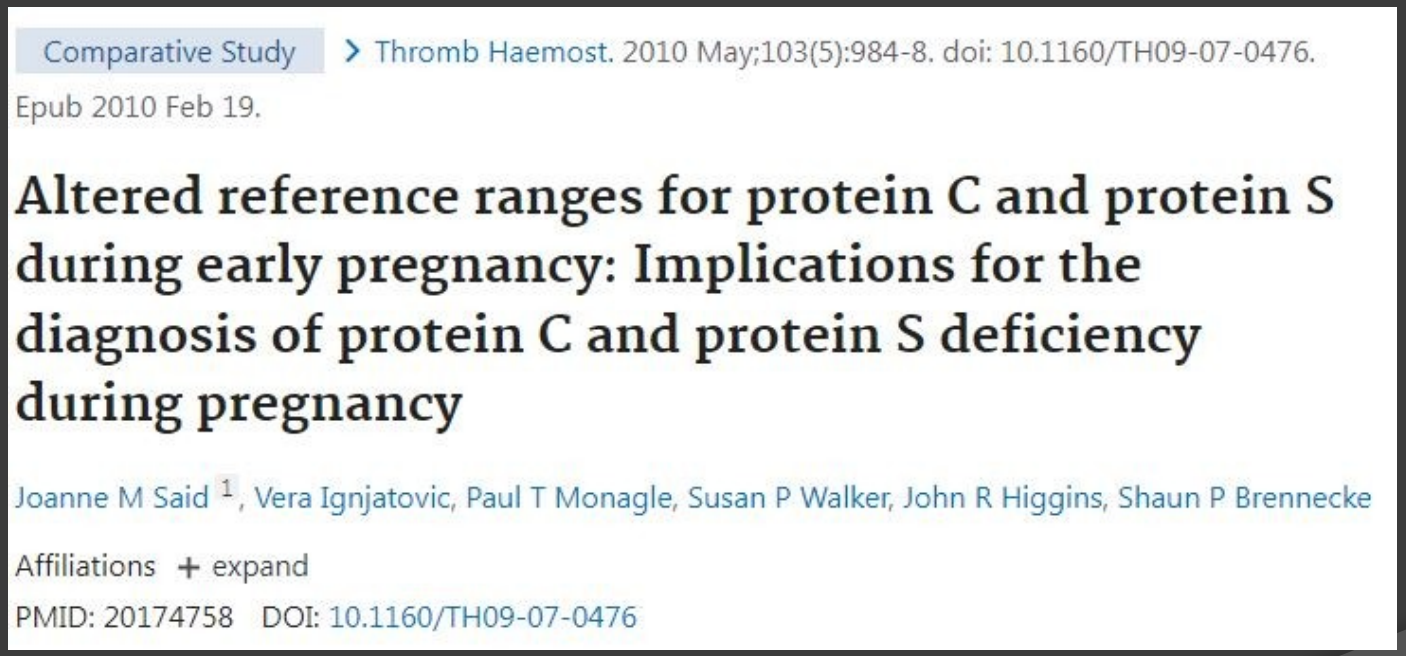
Combined protein C and protein S deficiency with pregnancy

Hemangi K. Chaudhari, Parmanand K. Shah, Keshav R. Pai*, Natasha B. D'Souza

Department of Obstetrics and Gynaecology, Seth G. S. Medical College and K.E.M. Hospital, Parel, Mumbai, Maharashtra, India

Received: 01 May 2016
Accepted: 02 June 2016

Активность АТ остается неизменной, в то время как активность протеина S значительно снижается в среднем к 46% в первую половину беременности. Дальнейшего снижения протеина S во втором триместре не наблюдалось, в то время как активность протеина С увеличивалась в течение первых 22 недель беременности. Повышение активности протеина С вероятно связано с его физиологической ролью в поддержке беременности. Кроме антикоагулянтной активности, активированный протеин С оказывает цитопротективный и противовоспалительный эффекты на сосудистые эндотелиальные клетки, нейрональные клетки и различные клетки иммунной системы человека.



Comparative Study > Thromb Haemost. 2010 May;103(5):984-8. doi: 10.1160/TH09-07-0476. Epub 2010 Feb 19.

Altered reference ranges for protein C and protein S during early pregnancy: Implications for the diagnosis of protein C and protein S deficiency during pregnancy

Joanne M Said [1], Vera Ignjatovic, Paul T Monagle, Susan P Walker, John R Higgins, Shaun P Brennecke

Affiliations + expand

PMID: 20174758 DOI: 10.1160/TH09-07-0476

АТ III принадлежит к суперсемейству серпинов (ингибиторов сериновых протеаз) и играет роль в регуляции гомеостаза. Это естественный антикоагулянт синтезируемый печенью и эндотелиоцитами и является одним из наиболее важных естественных ингибиторов свертывания крови. Активность АТ значительно усиливается в присутствии гепарина, а антикоагулянтное действие гепарина зависит от присутствия АТ.

Антитромбин содержит два функционально важных домена. Первый домен ответственен за взаимодействие с гепарином, а второй за связывание с комплексом Тромбин/FXa, который содержит реактивный центр, в результате чего расщепляется тромбин. Связывание АТ с гепарином усиливает образование протеаз-ингибирующих комплексов, которые инактивируют тромбин и некоторые другие плазменные факторы FIXa, FXa, and FXIIIa . Следует отметить, что в отсутствие гепарина АТ почти не имеет эффекта. В результате, АТ является одним из наиболее важных естественных антикоагулянтов предупреждающих спонтанное внутрисосудистое образование тромбов. Снижение активности АТ ниже 50% достаточно для создания предпосылки к протромботическим состояниям. Дефект в реактивном центре несет высочайший тромботический риск, в то время как дефект в домене ответственном за связывание с гепарином – более низкий.

Активность АТ у взрослых в норме варьирует в диапазоне 80-120%.

АТ характеризуется высокой гибкостью конструкции, что делает его подверженным мутациям.

Дефицит АТ связан с мутациями гена SERPINC и разделяется на два типа Тип I (количественный дефект) и Тип II (качественный дефект).

Дефицит АТ относится к аутосомно-доминантроному типу наследования и большинство пациентов являются геторозиготами. Гомозиготы очень редки, так как по всей вероятности несовместимы с жизнью.

В зависимости от типа мутации дефицит антитромбина принято делить на два типа: Тип I и II.
При первом типе Дефицита АТ снижен синтез молекулы АТ. Такой тип наиболее частый и происходит по причине коротких вставок или делеций, или однонуклиотидных замен в гене АТ. При данном типе наблюдается снижение как уровня АТ так и уровня его активности на 50%.

Второй тип Дефицита АТ происходит вследствие замены одной пары оснований на другую в реактивном сайте АТ (домен связывающий тромбин – тип IIa; домен связывающий гепарин – тип IIb). Это приводит к качественным дефектам АТ. Пациенты в данном случае будут иметь нормальный уровень АТ, при снижении его функциональной активности на 50%. Среди этих двух типов наиболее распространенным является тип IIb, в то время как тип IIa является наиболее протромбогенным.

Несмотря на то, что дефицит антитромбина является наиболее редкой тромбофилией, всё же несет высокий риск тромбоэмболии. Этот риск значительно повышается особенно в беременность ввиду физиологических изменений свертывающей системы крови. Поэтому в случае наличия в анамнезе (семейном в том числе) случаев тромботических событий, а также невынашивания беременности должно проводиться обследование на исключение дефицита антитромбина.

Осложнения во время беременности можно разделить на осложнения со стороны матери и со стороны плода. Многочисленные осложнения во время беременности такие как невынашивание, внутриутробная задержка роста плода или внутриутробная гибель плода, ПОНРП, ПЭ, HELLP значительно чаще наблюдаются в беременность у женщин с Дефицитом АТ, чем в общей популяции. Хорошо известно, что осложнения беременности у женщин с тромбофилиями происходят в результате сосудистых повреждений в плаценте. Негативное воздействие тромбофилии на маточно-плацентарный кровоток может снижать поступление кислорода к плоду, приводя к таким осложнениям как задержка роста плода, ПЭ и ПОНРП, а также дистрессу плода во время родов.

Главным осложнением со стороны матери при Дефиците АТ является тромбоэмболизм, который может возникать спонтанно или повторяться во время беременности. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей – наиболее частое место локализации тромбозов, хотя могут наблюдаться и в таких необычных местах как вены верхней конечности, мезентериальных, сердца и внутричерепных. Венозная недостаточность и ТЭЛА также относительно распространены во время беременности. Состояние физиологической гиперкоагуляции присущее беременности увеличивает риск ВТЭО в 4-5 раз. Частота ВТЭО в связи с беременностью составляет 1:1000 в общей популяции беременных женщин. В беременность же осложненной Дефицитом АТ риск ВТЭО повышается в 5-10 по сравнению с общей популяцией. Риск тромбозов у беременных женщин с дефицитом АТ варьирует от 30% на фоне проводимой терапии и до 70% без терапии с наличием в анамнезе эпизода ВТЭО.

Хотя наиболее часто дефицит АТ наблюдается среди женщин с осложнениями беременности в анамнезе, в случае если женщина с дефицитом АТ получает антикоагулянтное лечение вероятность осложнений беременности снижается. Однако, также имеются данные, что у 75% беременных женщин наблюдается ВТЭО вопреки проводимой антикоагулянтной терапии гепаринами. Наличие в анамнезе эпизода ВТЭО является важным предиктором ВТЭО в беременность у женщин с дефицитом АТ. Риск рецидивов ВТЭО во время беременности составляет 49%. Рецидивирующие тромбозы описаны даже в случае одноплодной беременности (на ранних и поздних сроках) у пациентов с наследственным дефицитом АТ.

Имеются данные о связи дефицита АТ и ПЭ. Риск ВТЭО в 10 раз выше при наличии ПЭ или многоплодной беременности. Некоторые женщины с дефицитом АТ могут входить в группу риска острой печеночной недостаточности.

› Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Mar;149(1):47-51. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.12.004. Epub 2010 Jan 4.

Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes

Jordi Sabadell [1], Manel Casellas, Jaume Alijotas-Reig, Eduardo Arellano-Rodrigo, Luis Cabero

Affiliations + expand

PMID: 20047788 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.12.004

Дефицит антитромбина ассоциирован с ПНБ и бесплодием. Согласно исследованиям, частота выкидышей в два раза выше у женщин с дефицитом АТ чем в общей здоровой популяции, в то время как риск мертворождения у этих женщин возрастает в 5 раз. Поэтому, в случае трех или более выкидышей у женщин без видимых симптомов наравне с наиболее частыми тромбофилиями следует исключать дефицит АТ.

› Ann Hematol. 2017 Jun;96(6):1023-1031. doi: 10.1007/s00277-017-2965-2. Epub 2017 Mar 30.

Women with homozygous AT deficiency type II heparin-binding site (HBS) are at high risk of pregnancy loss and pregnancy complications

Julia Kraft [1], Raute Sunder-Plassmann [2], Christine Mannhalter [2], Peter Quehenberger [2], Gernot Tews [3], Martin Langer [4], Ingrid Pabinger [5]

Affiliations + expand

PMID: 28361296 DOI: 10.1007/s00277-017-2965-2

Диагноз

- Для оценки риска у женщин как с симптомами так без, в первую очередь необходимо детально оценить личный анамнез (эпизоды ВТЭО или количество выкидышей) и семейный анамнез. Значимый процент женщин с дефицитом АТ имеют эпизоды ВТЭО в раннем возрасте или в первом триместре беременности, что достаточно нетипично для других патологий. Кроме того, ввиду аутосомно-доминантного наследования, могут быть случаи ВТЭО как минимум у нескольких близких родственников.
- Дифференциальная диагностика должна включать Дефицит протеина С и S, F5 Лейден, а также другие состояния сопровождающиеся гиперкоагуляцией – АФС. Если перечисленные патологии исключены, то стоит рассматривать дефицит АТ как возможную причину и проводить дообследование, в том числе и других факторов свертывания.
- Диагноз дефицита АТ основывается на снижении концентрации или функциональной активности АТ. Если уровень активности АТ ниже 50%-60% или ниже, то диагноз подтвержден. Однако в некоторых случаях пациенты могут иметь почти адекватный уровень активности АТ. Следуя из этого, в случае клинически подозреваемого дефицита АТ и сомнительных лабораторных данных рекомендовано проведение генетического тестирования.

Исследования уровня АТ у здоровых женщин во время беременности показывают, что отсутствует значительные изменения в активности АТ во время всех триместров беременности так и в послеродовом периоде. Однако у женщин с дефицитом АТ III постепенно снижается с прогрессированием беременности, достигая минимального уровня на 4й день после родов. Снижение активности АТ также коррелирует с ПЭ, поэтому женщинам с дефицитом АТ следует контролировать АД и белок в моче даже чаще чем стандартно рекомендуется.