



Мутация FV Лейден – реальные риски в акушерской практике



**Беломестнов С.Р., Куликов А.В., Жилин А.В.
Областная детская клиническая больница №1
Екатеринбург**

СЛУЧАЙ I

Анафилактоидный синдром беременных в результате отслойки нормально расположенной плаценты, возникшей на фоне дискоординированной родовой деятельности. Массивное кровотечение. Гистерэктомия.

Судебный иск (поддержан экспертом акушером-гинекологом) основание – FV-мутация является фактором нарушения гемостаза, способствующим повышенной кровопотере.

СЛУЧАЙ II

Нефатальная ТЭЛА в послеродовом периоде.

Учитывая FV-мутацию с целью профилактики кровотечения введена транексамовая кислота при допустимой кровопотере в родах.

СЛУЧАЙ III

Нефатальная ТЭЛА. Самопроизвольный аборт в I триместре. Венозный тромбоз нижних конечностей.

Иск на возмещение финансовых средств – гепариноиды, лабораторное обследование. Отсутствие профилактики венозных осложнений.

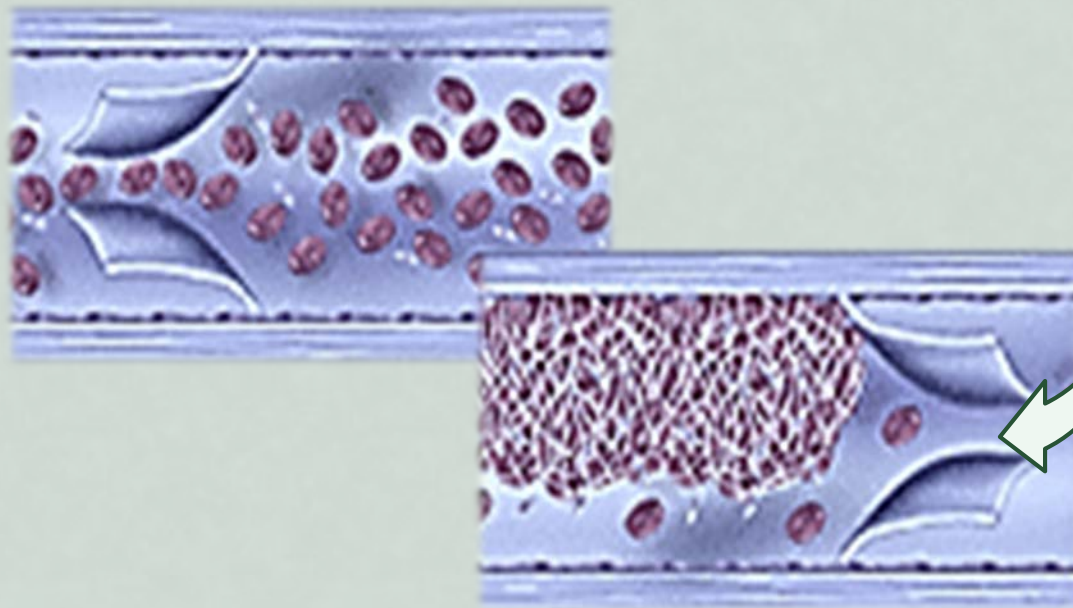
СРЕДНЕВЕКОВАЯ ПРАКТИКА



Извлечение камня безумия (1475-1480 г) Иероним Босх

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ

Тромбофилия – преморбидное состояние, характеризующееся патологически повышенной готовностью системы гемостаза к инициации внутрисосудистого свертывания в ответ на действие провоцирующих факторов



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ

Наследственные тромбофилии – группа генотипических состояний, фенотипически реализующихся уменьшением эффективности естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеина С, протеина S), повышением коагуляционного потенциала крови и, при наличии других провоцирующих факторов, способных привести к развитию локальных и системных венозных тромбозов.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

ICD-10

The International
Statistical
Classification
of Diseases and
Health Related
Problems

D68.5

Primary Thrombophilia

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION
Pan-American Sanitary Office, Regional Office of
THE WORLD HEALTH ORGANIZATION

1. Дефицит антитромбина III
2. Дефицит протеина С
3. Дефицит протеина S
4. Резистентность к активированному протеину С
5. Мутация гена протромбина

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

**Расширенное исследование
генов системы гемостаза**

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

Расширенное исследование генов системы гемостаза

1. [F2 c.*97G>A](#) (20210 G>A; rs1799963)
2. [F5 c.1601G>A](#) (Arg534Gln; 1691 G>A; rs6025)
3. [MTHFR c.665C>T](#) (Ala222Val; 677 C>T; rs1801133)
4. [MTHFR c.1286A>C](#) (Glu429Ala; 1298 A>C; rs1801131)
5. [MTR c.2756A>G](#) (Asp919Gly; rs1805087)
6. [MTRR c.66A>G](#) (Ile22Met; rs1801394)
7. [F13 c.103G>T](#) (I63T; rs5985)
8. [FGB c.-467G>A](#) (-455 G>A; rs1800790)
9. [ITGA2 c.759C>T](#) (Phe253Phe, 807 C>T; rs1126643)
10. [ITGB3 c.176T>C](#) (Leu59Pro; 1565 T>C; rs5918)
11. [F7 c.1238G>A](#) (Arg353Gln; 10976 G>A; rs6046)
12. [PAI-1 \(SERPINE1\) -675 5G>4G](#) (rs1799889).

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

Расширенное исследование генов системы гемостаза



1. [F2 c.*97G>A](#) (20210 G>A; rs1799963)
2. [F5 c.1601G>A](#) (Arg534Gln; 1691 G>A; rs6025)
3. [MTHFR c.665C>T](#) (Ala222Val; 677 C>T; rs1801133)
4. [MTHFR c.1286A>C](#) (Glu429Ala; 1298 A>C; rs1801131)
5. [MTR c.2756A>G](#) (Asp919Gly; rs1805087)
6. [MTRR c.66A>G](#) (Ile22Met; rs1801394)
7. [F13 c.103G>T](#) (I63T; rs5985)
8. [FGB c.-467G>A](#) (-455 G>A; rs1800790)
9. [ITGA2 c.759C>T](#) (Phe253Phe, 807 C>T; rs1126643)
10. [ITGB3 c.176T>C](#) (Leu59Pro; 1565 T>C; rs5918)
11. [F7 c.1238G>A](#) (Arg353Gln; 10976 G>A; rs6046)
12. [PAI-1 \(SERPINE1\) -675 5G>4G](#) (rs1799889).

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

Расширенное исследование
генов системы гемостаза

13000 рублей



1. [F2 c.*97G>A](#) (20210 G>A; rs1799963)
2. [F5 c.1601G>A](#) (Arg534Gln; 1691 G>A; rs6025)
3. [MTHFR c.665C>T](#) (Ala222Val; 677 C>T; rs1801133)
4. [MTHFR c.1286A>C](#) (Glu429Ala; 1298 A>C; rs1801131)
5. [MTR c.2756A>G](#) (Asp919Gly; rs1805087)
6. [MTRR c.66A>G](#) (Ile22Met; rs1801394)
7. [F13 c.103G>T](#) (I63T; rs5985)
8. [FGB c.-467G>A](#) (-455 G>A; rs1800790)
9. [ITGA2 c.759C>T](#) (Phe253Phe, 807 C>T; rs1126643)
10. [ITGB3 c.176T>C](#) (Leu59Pro; 1565 T>C; rs5918)
11. [F7 c.1238G>A](#) (Arg353Gln; 10976 G>A; rs6046)
12. [PAI-1 \(SERPINE1\) -675 5G>4G](#) (rs1799889).

Testing for thrombophilia: clinical update

Neil Graham, Hunaid Rashid. Br J Gen Pract. 2014 Feb; 64(619): e120–e122.

ВЫВОД:

Повышение доступности тестов на тромбофилии, в частности, на наследственные, привело к ненадлежащему их использованию.

ЭВОЛЮЦИЯ - МАРШ К ТРОМБОЗУ

A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis. Zivelin A, Griffin JH, Xu X, et al. Blood 1997;89:397-402



МУТАЦИЯ FV ЛЕЙДЕН: ПРОТЕКТОРНАЯ ИЛИ ФАТАЛЬНАЯ?

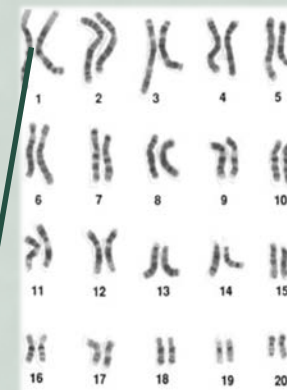
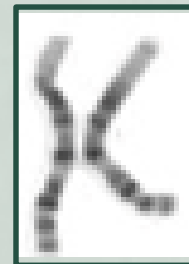


КТО ТЫ, Д-Р ЛЕЙДЕН?...



Он же Гоша, он же Жора ...

- ✓ Наследственная резистентность к активированному протеину С
- ✓ Мутация гена V фактора свертываемости
- ✓ Мутация FV Лейден

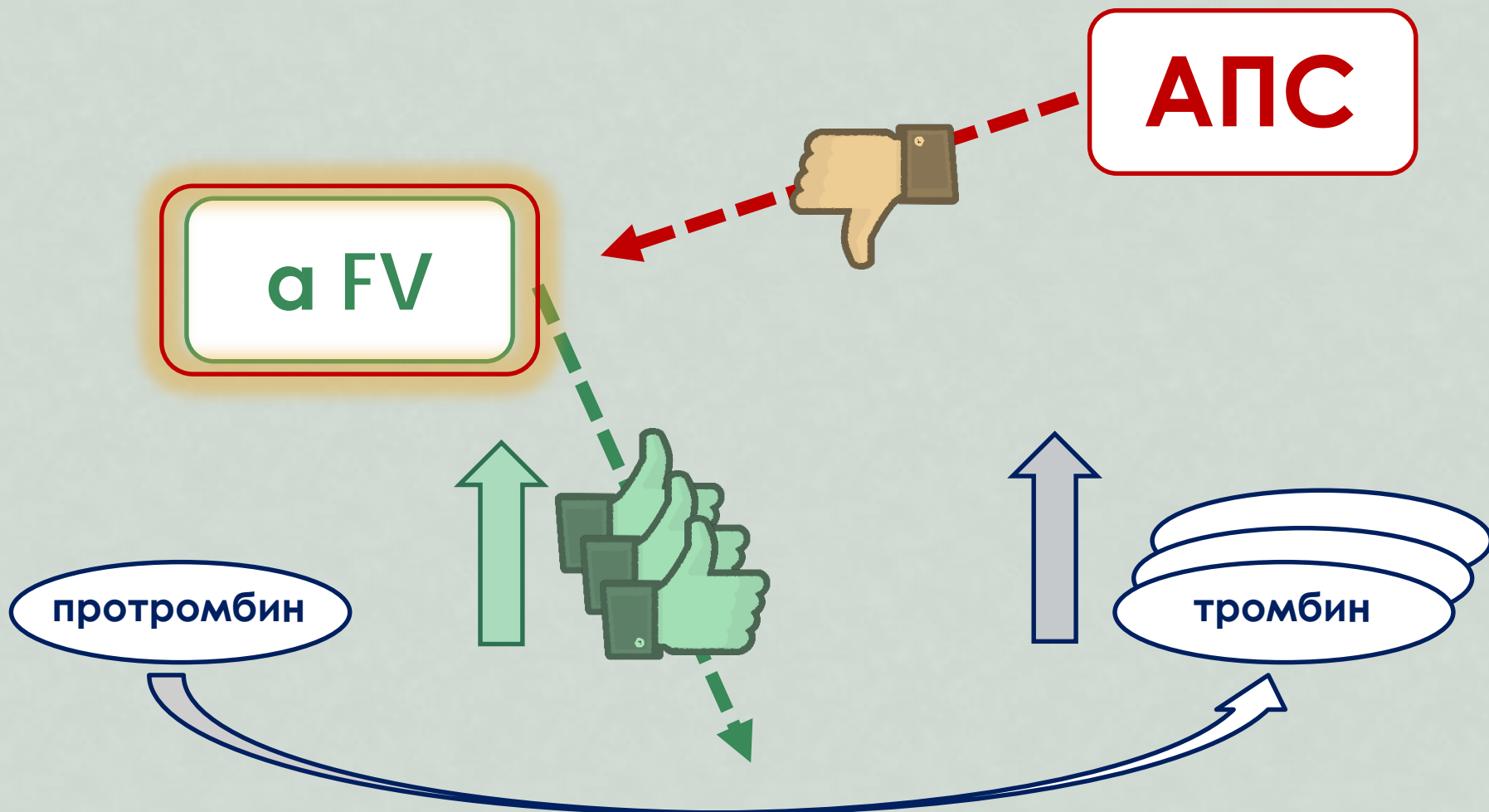


[G1691A(Arg506Gln)]

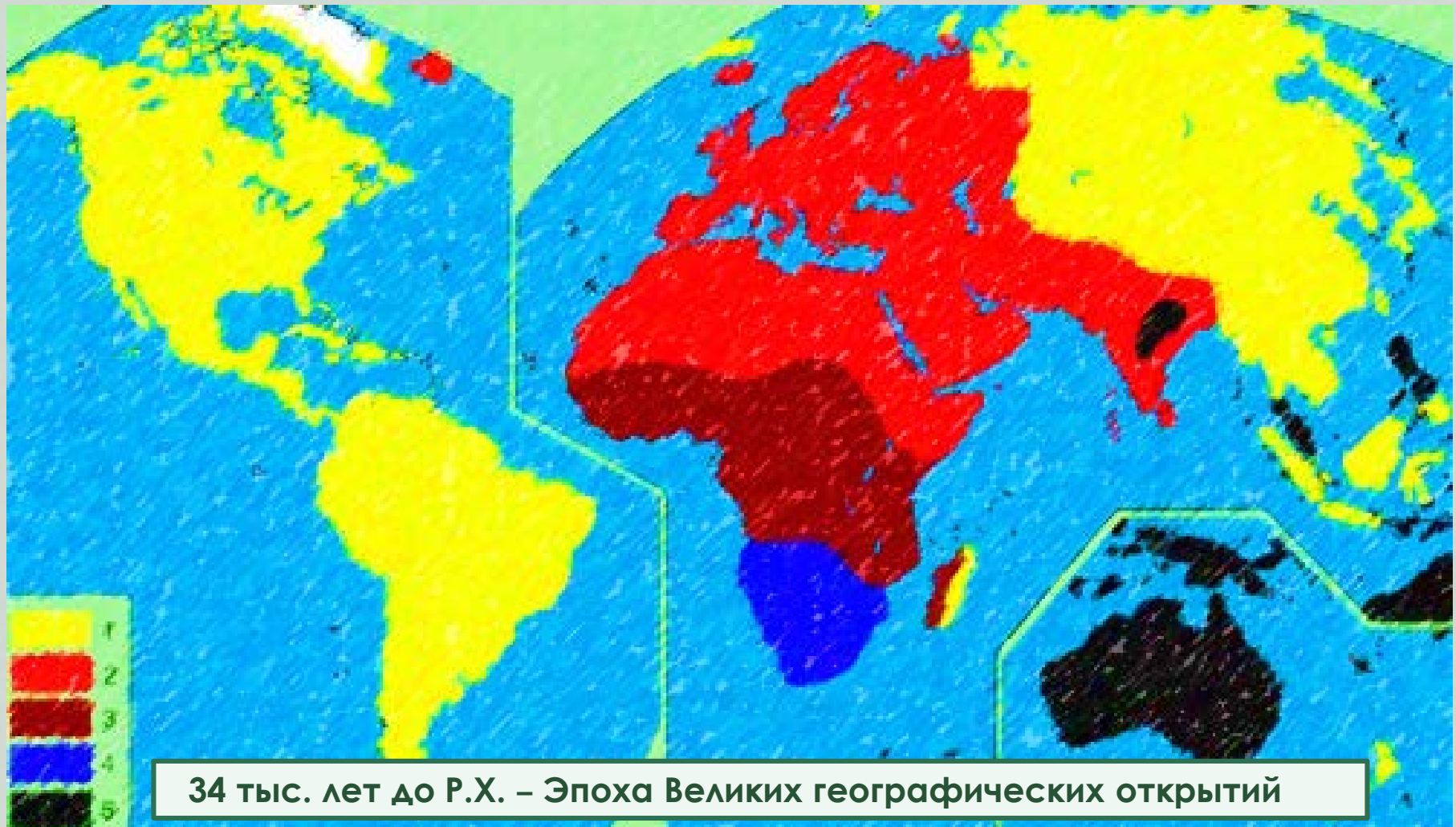
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АКТИВИРОВАННОМУ ПРОТЕИНУ С

- Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW et al. N Engl J Med 2000;342:374-80
- Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:243-59
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: [American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines](#). Chest 2012;141: 691–736
- Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. J Thromb Haemost 2005;3:949-54

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АКТИВИРОВАННОМУ ПРОТЕИНУ С

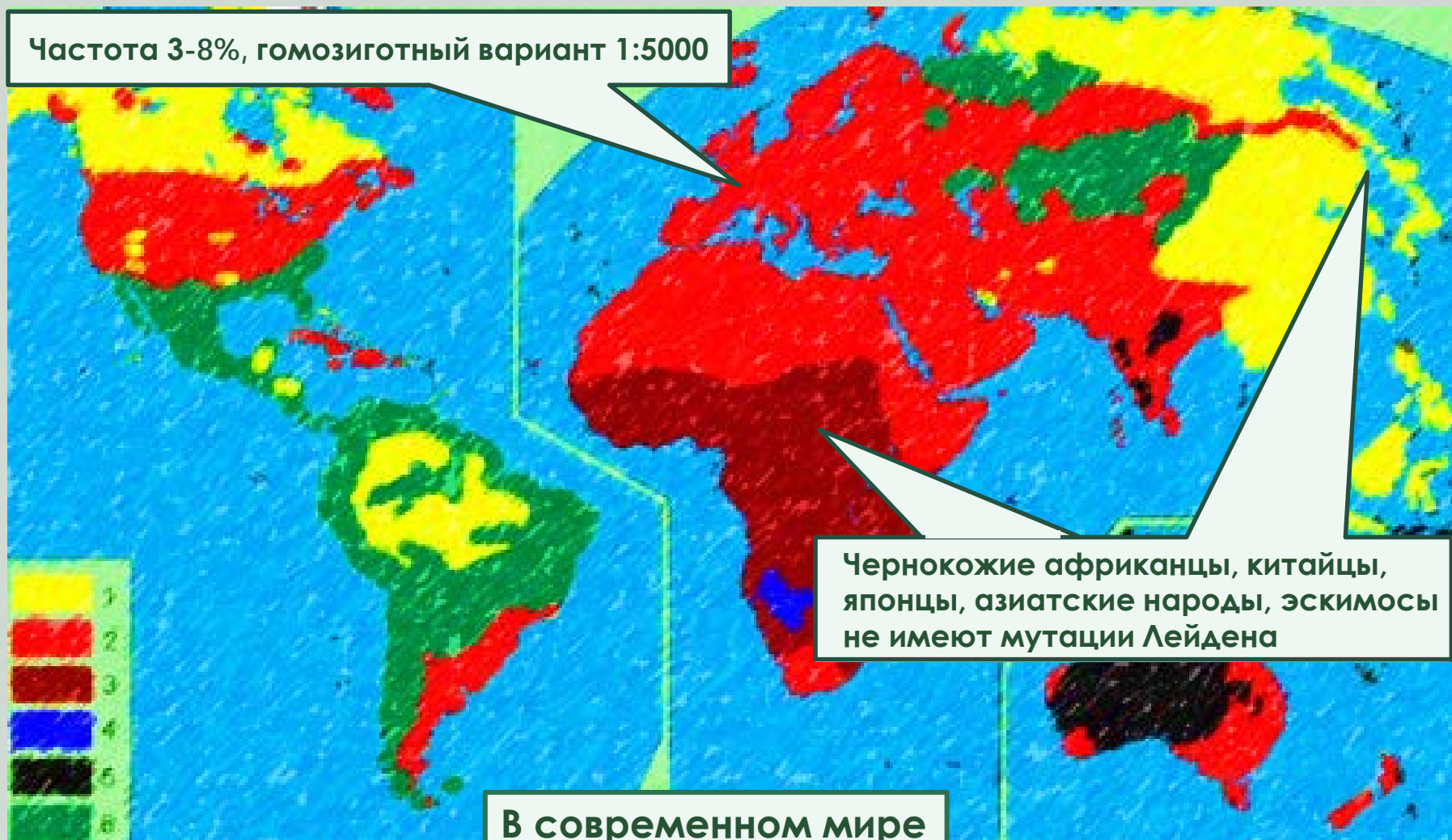


ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИИ FV ЛЕЙДЕН



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИИ FV ЛЕЙДЕН

Частота 3-8%, гомозиготный вариант 1:5000



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИИ FV ЛЕЙДЕН



Южная Швеция	10-15 %
Греция	10-15 %
Кипр	10-15 %
Великобритания	8,8 %
Турция	4,6-7 %
Европейские цыгане	6,6 %
Исландия	5,2 %
Поляки	5 %
Центральная Богемия	4,5 %
Словаки	2,9-4 %
Германия	4 %
Франция	3,8 %
Испания, Италия	2-3 %
Баски Франции	0

Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. Ridker P.M. et al. JAMA. 1997; 277:1305-7

Frequency of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Slovak and Roma (Gypsy) ethnic group of Eastern Slovakia. Bžiková A. et al. Thromb Thrombolysis. 2012 Oct;34(3):406-9

Genetic hematology of french basques: recent data about this peculiar pyrenean people. Bauduer F. et al. International Journal of Anthropology 06/2005; 20(3):331-342

Population Genetics of Factor V Leiden in Europe. Gérard Lucottea, Géraldine Mercierb. Blood Cells, Molecules, and Diseases. Volume 27, Issue 2, March 2001, Pages 362-367

Prevalence of thrombophilic mutations of FV Leiden, prothrombin G20210A and PAI-1 4G/5G and their combinations in a group of 1450 healthy middle-aged individuals in the Prague and Central Bohemian regions. Kvasnicka J. et al. Cas Lek Cesk . 2012;151(2):76

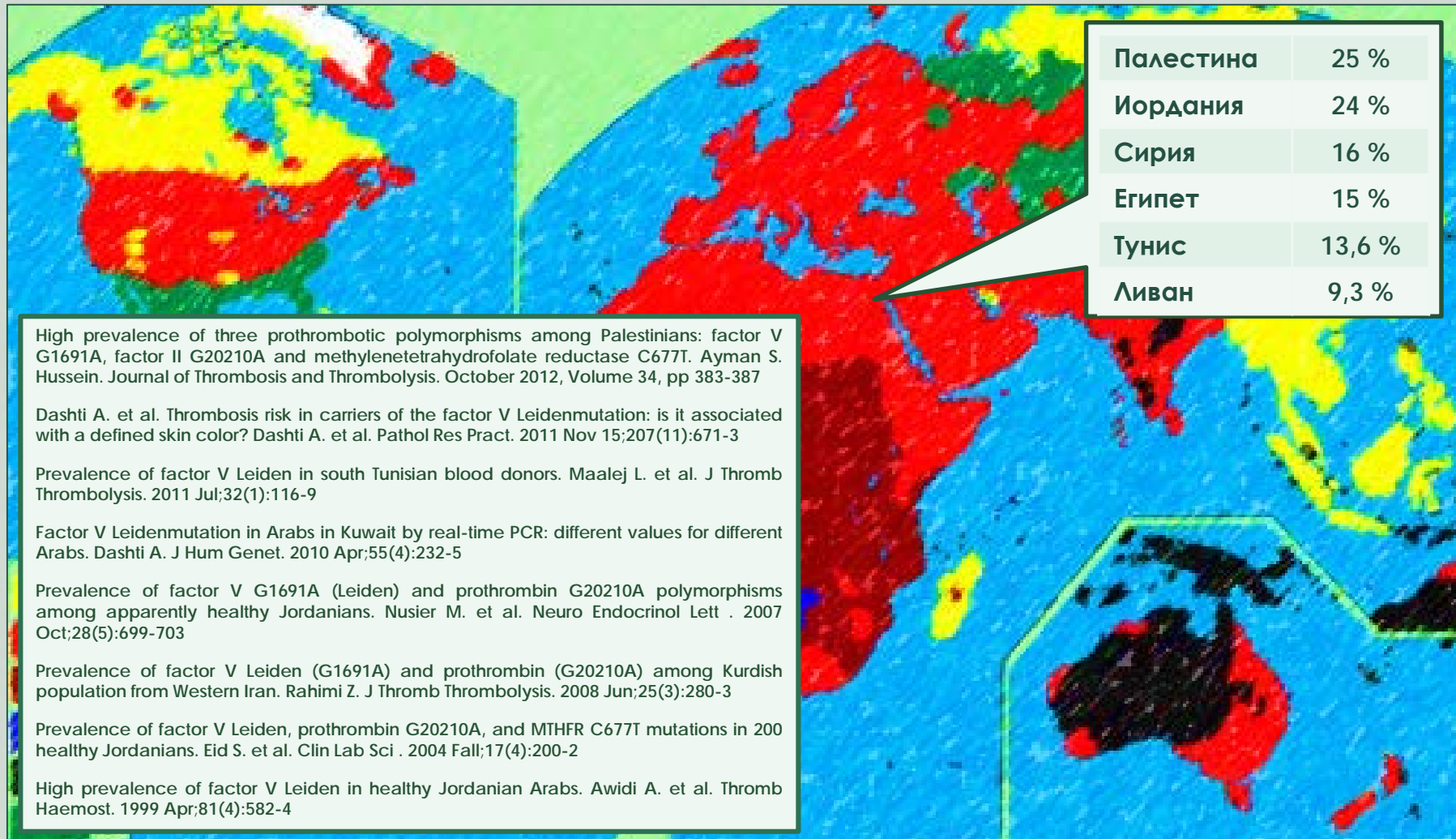
An age-related decrease in factor V Leiden-frequency among Polish subjects. Adler G. et al. J Appl Genet. 2010;51(3):337-41

Factor V Leiden and the Slovak population. Hudecek J. et al. Vnitr Lek. 2003 Nov;49(11):845-50

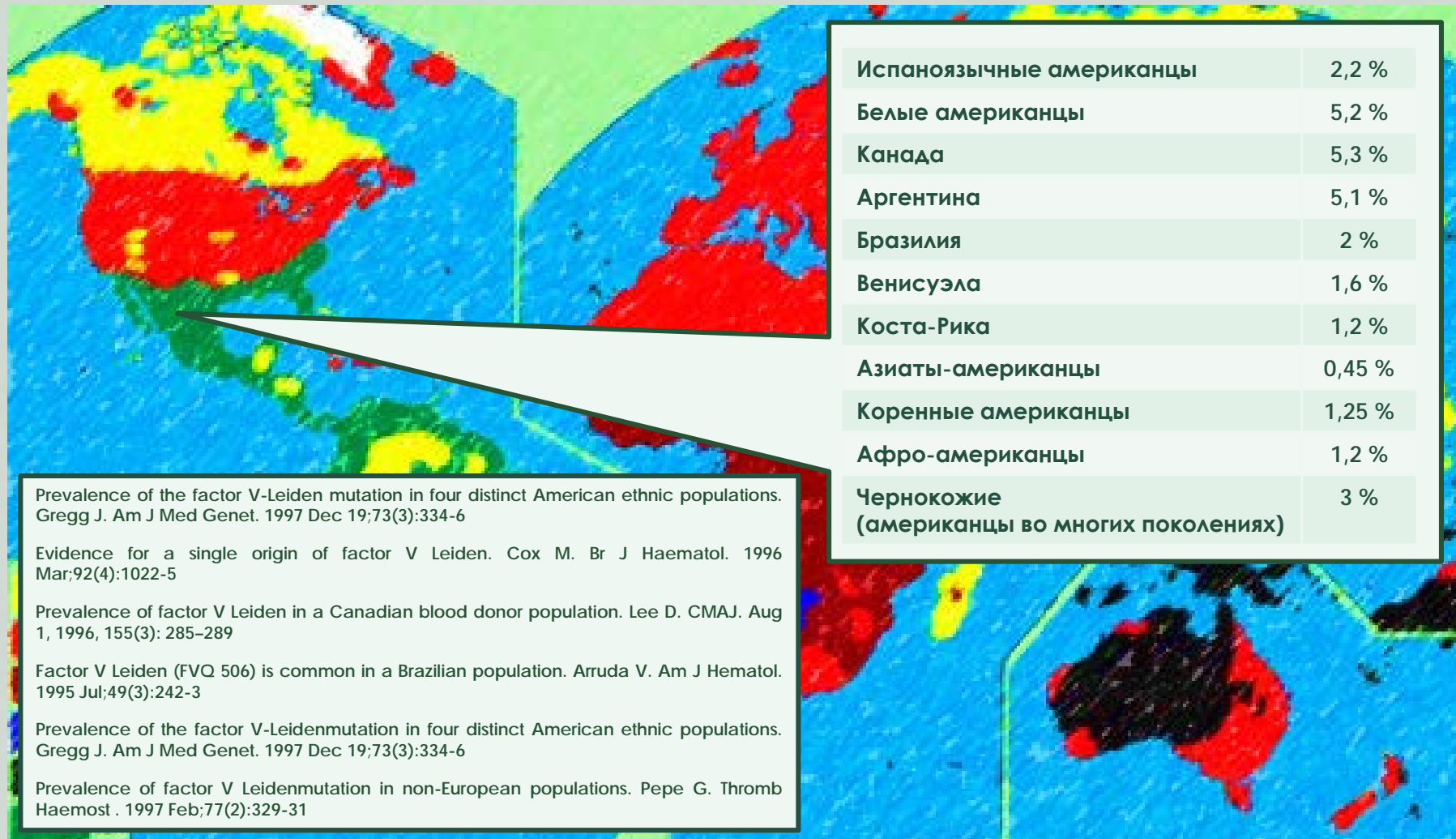
Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A gene mutation. Irdem A. Saudi Med J. 2005 Apr;26(4):580-3

The prevalence of factor V Leiden (1691 G-->A) mutation in Turkey. Gürgey A. Turk J Pediatr . 1997 Jul-Sep;39(3):313-5

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИИ FV ЛЕЙДЕН



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИИ FV ЛЕЙДЕН



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИИ FV ЛЕЙДЕН

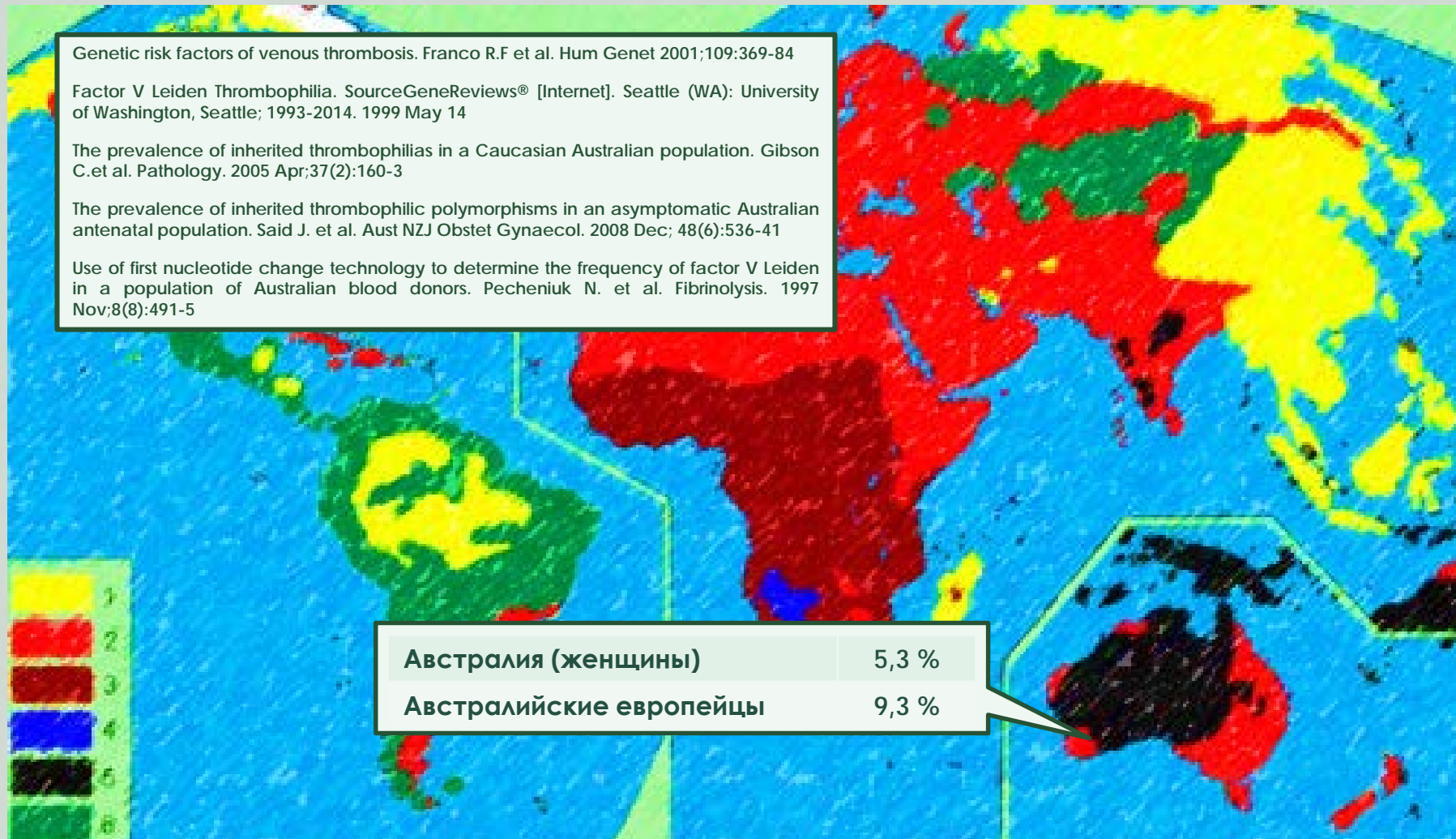
Genetic risk factors of venous thrombosis. Franco R.F et al. Hum Genet 2001;109:369-84

Factor V Leiden Thrombophilia. SourceGeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. 1999 May 14

The prevalence of inherited thrombophilias in a Caucasian Australian population. Gibson C. et al. Pathology. 2005 Apr;37(2):160-3

The prevalence of inherited thrombophilic polymorphisms in an asymptomatic Australian antenatal population. Said J. et al. Aust NZJ Obstet Gynaecol. 2008 Dec; 48(6):536-41

Use of first nucleotide change technology to determine the frequency of factor V Leiden in a population of Australian blood donors. Pecheniuk N. et al. Fibrinolysis. 1997 Nov;8(8):491-5



ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (2011-2013)



n = 1603

FV 2,93%

FII 2,18%

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Прочная связь с венозным тромбозом.

Артериальный тромбоз не характерен.

Риски увеличиваются:

- **ГОМОЗИГОТНЫЙ ВИД МУТАЦИИ**
- **сочетание с другими генетическими тромбофилиями**
- **сочетание с приобретенными тромбофилиями (наличие АФС, гипергомоцистеинемия, злокачественные новообразования)**
- **ситуационные факторы риска: длительная иммобилизация, путешествия, центральные венозные катетеры, беременность, использование оральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия (эстрогены), преклонный возраст, хирургические вмешательства**
- **личный и семейный тромбофильный анамнез**

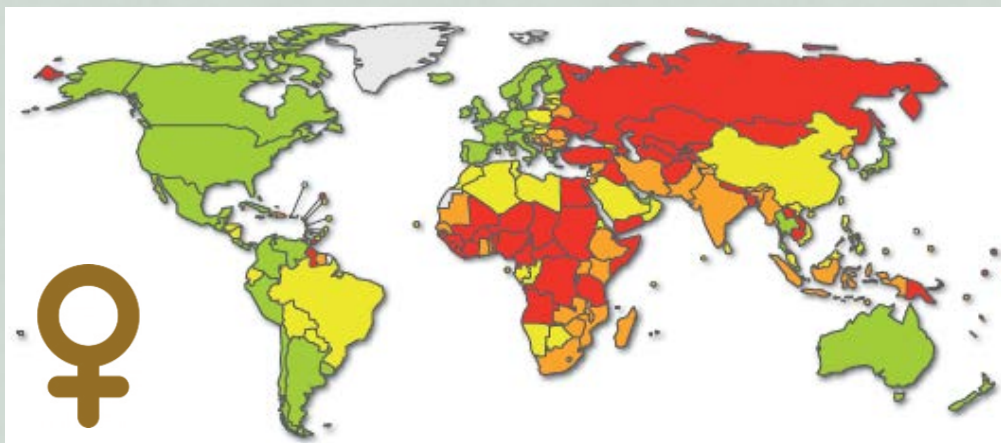
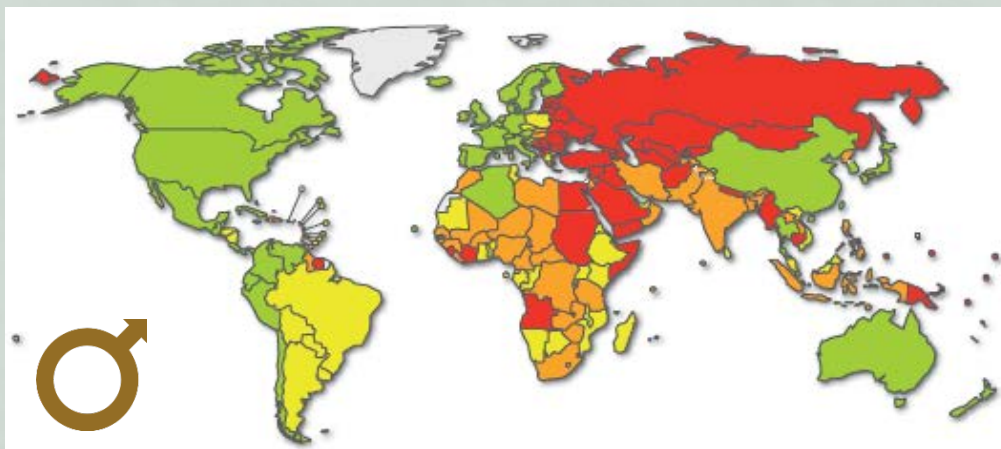


Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. Zoller B., Dahlback B. Lancet. 1994 Jun; 343:1536-8

МУТАЦИЯ FV ЛЕЙДЕН: ПРОТЕКТОРНАЯ ИЛИ ФАТАЛЬНАЯ?



БРЕМЯ ССЗ В МИРЕ (НА 100 ТЫС)



Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними



Опубликовано Всемирной организацией здравоохранения совместно с Всемирной федерацией сердца и Всемирной организацией по борьбе с инсультом

ТРОМБОФИЛЬНЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

Рисунок 29 Распределение по степени важности 10 выбранных факторов риска, приводящих к смерти (2).



БЕРЕМЕННОСТЬ И НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

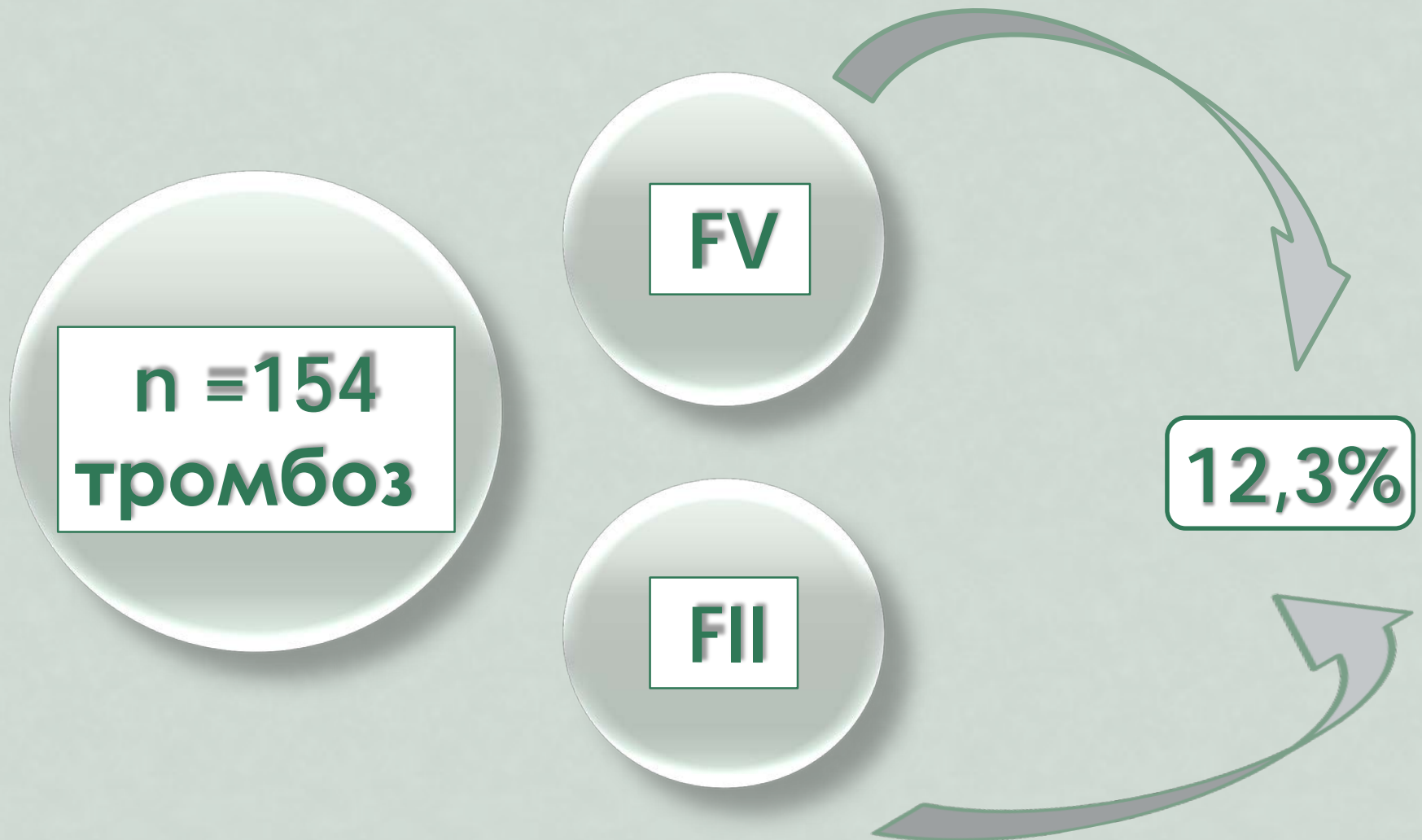
1. До 40% беременных с ТЭЛА гетерозиготны по фактору V Лейден
2. Риск ТЭЛА у гетерозиготы
без личной и семейной истории – не более 5-12 %
не имеющих личную, но имеющую семейную историю до 15 %
имеющие личную историю – 10%
3. Риск ТЭЛА у гомозиготы
без личной истории ТЭЛА или имеющих семейную историю – 1-2%
с личной историей тромбоза – 17%

Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med 2000;342:374-80.

Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:243-59.

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. American College of Chest Physicians. Chest 2012;141(suppl):e691S-736S.

БЕРЕМЕННОСТЬ И НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ



ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНОЙ ПЕЧАТИ ...

Diagnosis and management of heritable thrombophilias

P. MacCallum, D. Keeling
BMJ Published 17 July 2014



- ✓ Исследования связи (случай-контроль) синдрома потери беременности, преэклампсии наследственных тромбофилий дали различные результаты.
- ✓ Мета-анализ проспективных исследований дал только ограниченную ассоциацию наследственных тромбофилий и осложнений беременности.
- ✓ Рандомизированные испытания показали отсутствие пользы НМГ в повышении живорождений у женщин с привычным невынашиванием и наследственной тромбофилией.
- ✓ Результаты североамериканских исследований не свидетельствуют против использования антитромботических препаратов у женщин с наследственной тромбофилией и осложненной беременностью в анамнезе.
- ✓ Несмотря на результаты некоторых исследований, остается неясным значение назначения НМГ для профилактики осложнений беременности и проведения обследования на наследственные тромбофилии.

Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

<http://journal.publications.chestnet.org/> on 01/04/2015

Shannon M. Bates, Ian A. Greer

- ✓ Результаты изучения взаимосвязи тромбофилии и осложнений беременности серьезно различаются.
- ✓ Убедительных данных не получено.
- ✓ Эффективность скрининга на тромбофилии и проведение профилактических мероприятий у женщин с тромбофилией остается неопределенной.

Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia

T. Baglin, E. Gray, M. Greaves
British Journal of Haematology, 2011



- ✓ Существуют исследования, указывающие на связь наследственной тромбофилии и патологии беременности (потеря беременности, преэклампсия, задержка роста плода).
- ✓ Лечебные мероприятия должны быть определены клиническими симптомами, а не на основании лабораторного тестирования.
- ✓ Решение о применении НМГ не должно основываться на результатах тестирования на наследственные тромбофилии.

Guideline, Sep 2011 (2014)

Inherited thrombophilias in pregnancy

Guideline, May 2015

Early pregnancy loss



- ✓ Тестирование женщин с привычной потерей беременности, отслойкой плаценты не рекомендуется, поскольку неясно, снижает ли прием антикоагулянтов риск повторения.
- ✓ Существует недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать скрининг или лечение тромбофилии у женщин с предыдущей внутриутробной задержкой развития плода (ЗВУР) или преэклампсией.

МНЕНИЕ ОБЩЕСТВА

В феврале 2014 года Maternal-Fetal Medicine (SMFM) опубликовал список из 5 процедур, которые не следует проводить акушерам-гинекологам.

В числе первых названо обследование беременных женщин, имевших в анамнезе перинатальные потери, ЗВУР плода, ПОНРП, преэклампсию на наличие наследственных тромбофилий.

Обоснование:

нет достаточной доказательной базы, подтверждающей связь между наследственными тромбофилиями и неблагоприятными исходами беременности.



THE AMERICAN COLLEGE OF
OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS

Office of Communications
tel: 202-484-3321
communications@acog.org
www.acog.org



Society for Maternal-Fetal Medicine

КАК ПОСТУПАТЬ?

- ✓ При отсутствии клиники, личного и семейного анамнеза обследование на наличие мутации FV не целесообразно.
- ✓ Скрининг не целесообразен.
- ✓ Перечень наследственных тромбофилий не исчерпывается мутацией FV Лейден.
- ✓ Лечебные мероприятия у беременной с выявленной мутацией преследуют основную цель – профилактику тромботических и тромбэмболических осложнений.
- ✓ Объем лечебных мероприятий должен соответствовать протоколам профилактики тромбоза и ТЭЛА.
- ✓ Рекомендации должны затрагивать образ жизни и распространяться на всю жизнь.

ПРИВЫЧНАЯ ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association

Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Arch Gynecol Obstet. 2015 Mar;291(3):671-9.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Девять исследований соответствовали критериям включения и были выбраны для обзора. В общей сложности 2147 женщин были обследованы на FVL мутации, 1305 женщин с ранней RPL и 842 женщин без каких-либо осложнений.

У женщин с RPL было статистически значительно чаще выявлялась FVL мутация.

ВЫВОД:

Мутация FVL может повысить частоту RPL.

Тестирование на мутацию FVL следует рекомендовать при необъяснимой RPL.

Тромбопрофилактика показана женщинам с необъяснимой RPL, связанной с FVL мутацией.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ

Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review.

Fong FM, Sahemey MK, Hamedi G et al. Am J Epidemiol. 2014 Aug 15; 180(4):335-45.

В анализ вошли 57 исследований.

Мета-анализ показал высокий риск развития тяжелой преэклампсии у женщин с мутацией фактора V.

Однако недостаточно доказательств в настоящее время для установления однозначной причинно-следственной связи.

ПРЕДЛАГАЕМЫЙ СТЕРЕОТИП

Основная цель исключения наследственных форм тромбофилий, формирования плана обследования, ведения беременности, реализации лечебных мероприятий

профилактика тромбозомболических осложнений

Все остальные клинические цели должны безоговорочно соотносится с превалирующими по значимости противотромботическими мероприятиями

ПРЕДЛАГАЕМЫЙ СТЕРЕОТИП

Наследственная тромбофилия может реализоваться венозным тромбозом в различных клинических ситуациях, поэтому вопросы диагностики, лечения и профилактики имеют междисциплинарное значение и не являются прерогативой какой-либо одной врачебной специальности, а должны восприниматься как обязательная составляющая знаний и навыков любого специалиста, оказывающего первичную и специализированную помощь.

КИНЕТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИСКЛЮЧЕНИЕ СТАТИКИ



РОССИЯ

2

ТРОМБЭМБОЛИЯ. ПРОФИЛАКТИКА. МАЛЫШЕВА Е.

Д/Ф «УГРОЗЫ СОВРЕМЕННОГО МИРА», РЕЖ. ЛОБАСТОВ К.В.

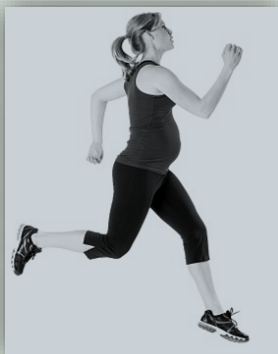
КИНЕТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА АЭРОБНЫЕ НАГРУЗКИ

Абсолютные противопоказания

Гемодинамически значимая болезнь сердца
Дыхательная недостаточность
Серкляж шейки матки, преждевременные роды
Риск преждевременных родов при двойне
Кровотечения во II III триместре
Предлежание плаценты
Разрыв плодных оболочек
Преэклампсия / гипертензия беременных

Относительные противопоказания

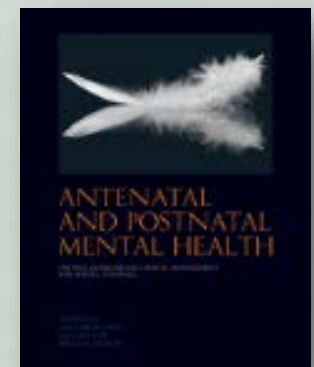
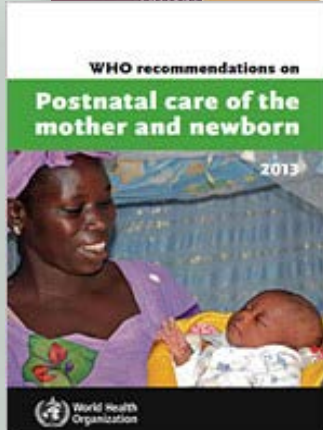
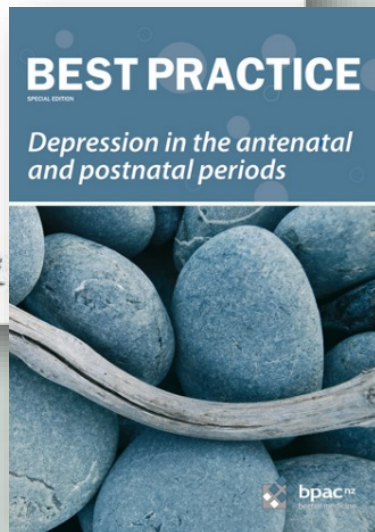
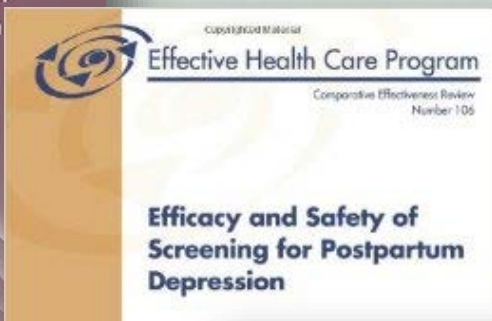
Тяжелая анемия
Аритмия
Хронический бронхит
Диабет I типа (тяжелое течение)
Экстремальный вес (ИМТ <12)
Длительная гиподинамия
Задержка роста плода
Плохо контролируемая гипертензия
Ортопедические ограничения
Гипотиреоз, тяжелое течение



30 минут ежедневно

КИНЕТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРЕОДАЛЕНИЕ ДЕПРЕССИИ

- 10% беременных испытывают депрессию
- 10-15% женщин испытывают депрессию после рождение ребенка
- 20-30% женщин испытывают психологическое напряжение во время и после беременности
- 2-3% женщин испытывают биполярное расстройство во время и после беременности
- 0,5% женщин испытывают после родов психоз



КОМПРЕССИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА



- при наличии факторов риска своевременное ношение компрессионного белья
- обучение среднего персонала принципам подбора компрессионного белья I класса
- **отказ от эластичных бинтов для компрессии**
- пневматическое сжатие нижних конечностей



ГОТОВЫ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

ГБУЗ МЗ СО «ОДКБ №1»

Профиль:

Заболевания системы крови у детей и беременных

Патология плацентации (врастание, предлежание)

Адрес:

Екатеринбург, Серафимы Дерябиной, 32. Тел.: (343) 272-91-01.

mail@odkb.ru