**Mamalıq təcrübəsində trombofilik ağırlaşmalar**

Trombofiliya və mamalıq ağırlaşmaları

Mamalıq təcrübəsində trombofilik ağırlaşmalar

Tərif. Trombofiliya trombozun əmələ gəlmə riskinin artmasına gətirən qan laxtalanma sisteminin pozulması ilə səciyyələnən patoloji vəziyyətdir.

1884-cü ildə *Rudolf Virxov* ilk dəfə fərz etdi ki, tromboz əsas amillərinin birinin və ya onların müştərək təsirindən baş verir (Virxov triadası):

1. Aşağı ətraflarının venalarında qanın durğunluğu
2. Qanın tromb əmələ gətirmə qabiliyyətinin artması (trombofiliya)
3. Damar divarının zədələnməsi

Hamiləlik zamanı fizioloji hiperkoaqulyasiya nəticəsində qanda durğunluq yarandığına görə, eyni zamanda mexaniki və hormonal səbəblərdən venoz trombozların baş vemə riski 5-6 dəfə artır. Anadangəlmə və qazanılmış trombofiliyalar zamanı hamilələrdə venoz, arterial tromboemboliya riski kəskin artır.

Tromboemboliyalar zamanı hamilələrdə orqanizmin bütün həyati vacib orqanlarında, o cümldən ana-cift-döl sistemində trombozların inkişaf tendensiyası baş veir. Ana-cift-döl qan dövranının damarlarında trombozların əmələ gəlməsi nəticəsində bu sistemin qan dövranı pozulur. Nəticədə ciftdə əmələ gələn vaskulitlər, infarktlar özbaşına düşüklərə, bətndaxili inkişaf ləngiməsinə, dölün antenatal ölümünə, ciftin vaxtından qabaq ayrılmasına, hamilələrin hipertenziv vəziyyətlərinin əmələ gəlməsinə səbəb olur.

Trombofiliyalar zamanı trofoblastın dərin invaziya etmək qabiliyyəti aşağı düşür,ona görə də implantasiya keyfiyyətsiz olur (fibrinoliz çatmamazlığı nəticəsində). Döl yumurtasının implantasiyasının keyfiyyətsizliyi hamiləlik itkilərinə səbəb ola bilər.

Qazanılmış trombofiliyalar (AFS) zamanı bir qayda olaraq reproduktiv itkilər əsasən hestasiyanın 10 həftəliyinə qədər, genetik trombofiliyalarda isə hamiləliyin daha gec müddətlərində baş verir.

Trombofiliyaların müştrək formalarında (hemostaz sistemin bir neçə anadangəlmə və irsi defektləri müştərək olanda) hamiləliyin nəticəsinin qeyri-qənaətbəxş olmasının riski artır.

Trombofiliyaların risk qrupunu fəsadlaşmış mamalıq anamnezi (FMA) olan hamilələr təşkil edir (hamilələrin hipertenziv vəziyyətlərinin ağır formaları –eklampsiya, HELLP –sindrom, ciftin vaxtından əvvəl ayrılması, hamiləliyin adəti başa çatmaması, 34 həftəliyə qədər olan vaxtından qabaq doğuşlar, bətndaxili inkişaf ləngiməsi, dölün antenatal ölümü, ekstrakorporal mayalanmanın uğursuzluğu, residivləşən trombozu olan pasientlər, anamnezində və ya hazırki hamiləliyi zamanı trombozu olan, ailə anamnezində trombozu olan, trombozla fəsadlaşan hamiləlik).

Baş vermə səbəbindən asılı olmayaraq trombofiliyaları aşkar etmək üçün onların molekulyar markerlərini, qanda damardaxili laxtalanmanı: trombin-antitrombin kompleksini, D-dimer, F1+2 fraqmentlərini, protrombini, fibrin/fibrinogenin deqradasiya məhsullarını yoxlamaq üçün laborator müayinəsi aparmaq lazımdır.

Trombofiliyalı hamilələrin aparılması qazanılma trombofiliyaların aradan qaldırılmasını nəzərdə tutur (imkan daxilində).

Bu patologiyanın mexanizmindən asılı olmayaraq (hemostazın genetik defekti; AFA, AFS və s.) hamiləlik zamanı tromboembolik fəsadlaşmaların profilaktikasında əsas yeri ana və döl üçün təhlükəsiz olan tromboz əleyhinə müalicə tutur. Hal-hazırda seçim preparatı aşağı molekullu, cift baryerindən keçməyəm, qanaxma riskini azaldan, tətbiqi sadə olan (gün ərzində 1 inyeksiya) heparin (fraksiparin) sayılrır. Antitrombotik müalicənin effektivliyinin laborator kriteriyaları trombofiliyanın markerlərinin (FAF, F1+2, D-dimer), trombositlərin sayının, aqreqasiyasının normallaşmasıdır. Kliniki kriteriayalar isə trombolitik epizodlarının, hipertenziv vəziyyətlərin, ciftin vaxtından əvvəl ayrılmasının olmamasıdır.

 Risk qrupuna daxil olan qadınlarda (trombofiliyanın genetik forması, AFS, anamnezində tromboz olan, residivləşən tromboz) antikoaqulyantlarla müalicənin hamiləliyin əvvəlindən sonuna kimi aparılması göstərişdir. Aşağı molekullu heparin (fraksiparn və s.) ilə hamiləliyin bütün müddətlərində müalicə alan qadınlarda preparatın təyinini doğuşün baş verəcəyi vaxtdan əvvəl dayandırmaq lazımdır.

Zahılıq dövründə doğuşların aparılma üsulundan (vaginal və ya abdominal) asılı olmayaraq, trombolitik ağırlaşmaların profilaktikası məqsədi ilə preparat yenidən vurulmalıdır (10-14 gün).

AFS-un ağır formalarında sitokinlərin, immun kompleksin qalıqlarını və başqa mediatorları xaric edən plazmaferez və təzə dondurulmuş plazma vurulması göstərişdir.

Herpes virusu infeksiyası olan və AFS sindromu olan hamilələrə vena daxilinə immunoqlobulinin vurulması göstərişdir.

AFS olan hamilələrə autoimmun prosesləri zəiflətmək məqsədi ilə kortikosteroidlərin vurulması da məsləhətdir, ona görə ki, kortikosteroidlər qanın damardaxili laxtlanlanmasının aktivliyini stimulyasiya etməklə protrombotik effekt yaradırlar. Bununla yanaşı, kortikosteroidlər kollagenin əmələgəlmə prosesini pozmaqla amnion qişasının nazikləşməsinə, bu da, öz növbəsində, dölyanı mayenin vaxtından qabaq axmasına səbəb olur.

Kortikosteroidlər eyni zamanda virus infeksiyalarının reaktivasiyasına səbəb olurlar. Nəzərə almaq lazımdır ki, kortikosteroidlərin tətbiqi özünü yalnız ikincili AFS-in bir neçə variantlarında (qırmızı qurdeşənəyi və digər autoimmun xəstəliklər ilə müştərək olduqda) doğruldur. Əlavə müalicəyə hamilələr üçün polivitaminlər, piy turşuları ilə yarızəngin olan (omeqa-3) + antioksidantlar (mikrohidrin, vitamin E), fol turşusu (gün ərzində 4 mq) + Vit.B6, B12 metilentetrahidrofolatreduktaza C6771 ilə mutasiyası və hiperhomosisteinemiyalı hamilələrə təyin edilir.

Antitrombin III çatmamazlığı olan pasientlərə antitrombin konsentratının infuziya olunması məsləhətdir. Protein C-nin çatmamazlığı olan pasientlərə antikoaqulyantlarla profilaktika ilə yanaşı protein C konsentratı və ya aktivləşdirilmiş protein C ilə infuziya göstərişdir.

Trombofiliyası olan qadınlara mamalıq ağırlaşmalarının profilaktikasını fertil tsikldən (hamiləliyə qədər) aparmaq məqsədə daha uyğundur.

Trombozlar arterial, arteriolyar, mikrosirkulyator, venoz, qarışıq ola bilər

Onları törədən səbəblərə aşağıdakılaa aiddir:
- qan dövranında qan hüceyrələrinin artıq olması (E, L, T);
– damar divarı ilə trombositlərin qarşılıqlı münasibətinin pozulması;
– antikoaqulyant sistemin amillərinin qatılığının və fəallığının azalması (antitrombin (АТ) III); protein С (РС); protein S (РS);
– qan laxtalanma amillərinin artması (FVIII; FVII; F IX; F X; F Villebrand;
– fibrinogenin qatılığının atması;
–Villberand F-nı parçalayan metalloproteinazanın qatılığının azalması,
– fibrinoliz amillərinin anomaliyaları;
–plazminogenin fəallığınnın azalması;
– F XII fəallığının azalması;
– plazminogenin toxuma aktivatorunun miqdarının azalması (tissue plasminogen activator) (t-PA);
–plazminogenin toxuma aktivatorunun ingibitorunun çoxluğu (plasminogen activator inhibitor 1) (PAI-I);
– qanda homosisteinin artıq olması (hiperhomosisteinemiya);
– qırmızı qurd eşənəyi antikoaqulyantının miqdarının artması; kardiolipinə antitellərin artması (antifosfolipid sindrom AFS)
– şiş xəstəlikləri;
– bəzi dərman maddələrinin təsiri (heparin və varfarin trombozları);

 Anadangəlmə trombofiliyalara aşağıdakılar aiddir:

* Antitrobin III çatışmamazlığı
* Protein C çatışmamazlığı
* Protein S çatışmamazlığı
* F V mutasiyasl (Leyden mutasiyası)
* Protrombin geninin mutasiyası
* MTHFR geninin mutasiyası

Hamiləlik vaxtı qanın fizioloji dəyişikliklərini belə təqdim etmək olar:

* + Dövr edən qanın həcmi 6-8 həftədən ↑ maksimum 30 həftə
	+ Dövr edən plazma daha çox ↑40—50%, lakin qan elementləri cəmi 20—30% ↑ (bu səbəbdən Ht ↓32—34%).
	+ Plazma zülalı artır, lakin hemodilyusiya nəticəsində 65-70-q/l ↓
	+ Albumin\qlobulin = 0,84
	+ E ↑ (eritropoetin PL)
	+ Hb 110—120 q/l
	+ L ↑ III trimestrdə 10-12 x10(9) /l,
	+ T ↓ cuzi

Hemostazın fizioloji dəyişiklikləri aşağıdakılardır:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Amil | Norma  | Hamiləliyin sonunda |
| *Fibrinogen* *F II**F V* *F VII**F VIII* *F IX* *F X**F XI**F XII**F XIII* *Antitrombin III**Protein S**ProteinC*  | 200-450 мг/мл 75-125% 75-125% 75-125% 75-125% 75-125%75-125% 75-125%75-125% 75-125% 85-110%80-120%65-145% | 400-650 мг/мл 100-125% 100-150%150-250% 200-500% 100-150%150-250% 50-100% 100-200%35-75% 75-100% 60-80% 70-150% |

Trombofilyanın aşkar edilməsi məqsədilə aşağıdakı hallarda müayinə aparılmalıdır:

* Ailə anamnezində— qohumlarda 40 yaşa qədər tromboemboliyalar (infarct, insult)
* 40 yaşa qədər venoz və/və ya arterial trombozların dürüst epizodları
* Hamilə qadının özündə və ya qohumlarda residivləşən trombozların olması
* Hormonal kontrasepsiyanın istifadəsindən sonra hamiləlik və zahılıq dövründə tromboembolik ağırlaşmalar
* Hamiləliyin adəti (təkrarlanan) pozulmaları, ölü doğulma, BDİL, ciftin soyulması
* Preeklampsiyanın erkən başlanması, HELLP-sindrom

*Antitrombin III çatışmazlığı*

Antitrombin III – təbii antikoaqulyandır, qlikoproteindir, plazmada səviyyəsi 125-150 mq/ml təşkil edir, 432 aminturşudan ibarətdir. 1-ci xromosomun üzərində yerləşir. Plazmanın 75-80% antikoaqulyant aktivliyini təşkil edir. Protrombinazanı blokada edir – F XIIa, ХПа, ХIа, Ха, IХа, VIIIа, kallikrein və trombini inaktivasiya edir. Heparinin iştirakı ilə ATIII aktivliyi 2000 dəfə artır. ATIII çatışmamazlığı autosom-dominant yolla nəsildən nəsilə ötürülür. Əsas daşıyıcılar heteroziqotdur, homoziqotlar çox erkən yaşlarda tələf olur. ATIII genin 80 mutasiyası təsvir edilib.

Epidemiologiya. Avropa əhalisində 1:2000-1:5000 rast gəlir. Tromboembolik ağırlaşmaları olan xəstələrdə 3-8%.

* + ATIII irsi çatışmazlığının 2 növü mövcuddur:
	+ I növ— ATIII geninin mutasiyası nəticəsində *sintezinin azalması*;
	+ II növ—normal istehsalı fonunda ATIII funksional *fəallığının azalması*

Klinik təzahürləri:

* Ayaqların dərin venalarının trombozu (arterial trombozlar səciyyəvi deyil)
* Adəti düşüklər;
* Dölün antenatal ölümü;
* OK-in qəbulundan sonra trombofilik ağırlaşmalar
* Normada 85-110% təşkil edir, Hamiləlik vaxtı – 75-100%
* Miqdarı azaldıqda – pasientlər trombozlardan tələf olur

*Müalicəsində* TDP – təzə dondurulmuş plazma (ATIII mənbəsi kimi) istifadə edilir, kiçik molekullu heparinlər (Na enoksaparin, Ca nadroparin, Na dalteparin). AT III çox aşağı səviyyədə olduqda heparin istifadə edilmir, çünki heparinə rezistentlik və heparinlə induksiya edilmiş tromboz yarana bilər. Lakin

hamiləlikdə - yalnız kiçik molekullu heparinlər istifadə edilir. Hamiləliyin II və II trimestrləri kritik hesab edilir- bu zaman qanın koaqulyasiyası artır və eyni zamanda fibrinoliz zəifləyir. Hamiləlik olmadığı halda K vitaminin antaqonistlərinin uzunmüddətli qəbulu tövsiyə edilir (varfarin).

Protein C çatışmazlığı

Protein С - K vitaminindən asılı olan qlikoproteindir. Təbii antikoaqulyandır-fibrinolizi aktivasiya edir, qaraciyərdə qeyri-aktiv formada istehsal olunur. Aktiv formada F VIIIa və Va (F Leyden yox) parçalayır və inaktivasiya edir, trombun ölçülərini məhdudlaşdırır. Protein C trombinin trombomodulinlə (endotelial hüceyrələrin üzərindəki zülal) birləşməsi nəticəsində aktivləşir. Protein C kofaktoru – Protein S-dir. Normada 65-145% təşkil edir, hamiləlik vaxtı 70-150%, zahılıq dövründə isə daha da artır. Anadangəlmə çatışmamazlığı – genin mutasiyası ilə bağlıdır. 2-ci xromosomun üzərində yerləşir. Genin 150 mutasiyası mövcuddur. Tez-ez F V mutasiyası ilə müştərək rast gələ bilər.

Protein S- çatışmazlığı

Protein S protein C kofaktoru olmaqla (yalnız sərbəst forması) yanaşı özünün də antikoaqulyant aktivliyi vardır. K – vitamindən asılıdır, qaraciyərdə sintez olunur. Qan dövranında 2 formada mövcuddur –sərbəst və komplementin C4 komponenti ilə. 60-70% birləşmiş formadadır. Normada səviyyəsi 80-120%, hamiləlikdə azalır 60-80%, zahılıq dövründə bir qədər azalır. Autosom-dominant yolla ötürülür,ə ksəriyyəti - heteroziqot

3-cü xromosomun üərində yerləşir. Hal hazırda 70 mutasiyası məlumdur. Hamiləlik 16,5% hallarda pozulur. Hamiləlik daha tez ölü doğulma ilə nəticələnir, nəinki erkən müddətdə pozulması ilə.

Müalicə
protein C və S çatışmamazlığı olan pasinetlə heparinə və antiaqreqantlara davamlı olurlar. TDP, hamiləlikolmadıqda varfarin istifadə olunur.

F V mutasiyası (Leyden mutasiyası, protein C qarşı rezistentlik)

Avropa əhalisində daha tez-tez rast gəlir. Ilk dəfə Hollandiyada *Leyden* şəhərində çalışan alimlər qrupu tərəfindən təsvir edilmişdir. Bu mutasiya nukleotidlərin 1691 pozisiyasında yerdəyişməsi (Qu-Ad) nəticəsində əmələ gəlir G1691A . Bu da öz növbəsində aminturşuların 506 pozisiyasında yerdəyişməsinə gətirib çıxarır (arq -qlu) Arg506Gln. Bu yerdəyişmə nəticəsində FV protein C ilə parçalanmır. Ona qarşı rezistent olur. Qanda F V miqdarı artır, tromboz əmələ gəlir. Heteroziqotlarda – risk 8 dəfə artıqdır, homoziqotlarda isə – 90 dəfə. Ciftin soyulması olan halların 25-50% hallarında bu mutasiya aşkar edilir.

*Diaqnostika*

* APTV (aktivləşmiş protein C ilə və onsuz)
* PZR

Müalicə

Hamiləlik vaxtı kəskin trombozlar baş verərsə – heparin v/d 10 000-15 000 V 8-12 saatdan bir (APTV nəzarəti ilə) 5-10 gün ərzində. KMH –Na dalteparin 5000-10 000 BV sutkada 2 dəfə, Ca nadroparin 0,4-0,6 ml sutkada 2 dəfə; Na enoksaparin 40-60 mq sutkada 2 dəfə. Hamiləlik trombofiliya ilə ağırlaşarsa + anamnezdə tromboembolik ağılaşmalar varsa – Na heparin v/d, və ya KMH əvvəlkinə nisbətən daha kiçik dozalarda. Tromboembolik ağırlaşmalar olmadığı, lakin mutasiya və trombofiliya olduğu hallarda – bütün hamiləlik dövrü KMH profilaktik dozada. Zahılıq dövrü –Na heparin, daha sonra varfarin 2-3 ay ərzində (bu zaman tromboemboliya riski daha yüksəkdir)

G20210А protrombin geninin mutasiyası

20210 pozisiyasında nukleotidlərin yerdəyişməsi (Qu-Ad) nəticəsində əmələ gələn mutasiyadır. Özəllik – bu pozisiyada yerdəyişmə protrombinin qeninin amin turşuların kodunu dəyişmir. Bu səbəbdən protrombinin özündə kimyəvi dəyişikliklər olmur. Protrombinin miqdarı 1,5-2 dəfə artıq olur. Protrombin (F II) – F X və F Xa təsiri altında aktiv formaya keçir --- fibrinogendən fibrinin əmələ gəlməsini aktivləşdirir. Bu mutasiya trombofiliyalar arasında 10-15% təşkil edir. Trombozları olan qadınlar arasında 6-7%.

 *Klinika*

* Venoz trombozlar, hamiləlik vaxtı risk yüzlərlə dəfə artır. Leyden mutasiyası ilə müştərək ola bilər – belə halda çox erkən əmələ gələn trombozlar qeyd edilir (20-25 yaş), hamiləlik və zahılıq dövründə daha da çox

*Diaqnostika*

* PZR

*Müalicə*

* Leyden mutasiyasında olduğu kimi

C677T – Hiperqomosisteinemiya

Hiperhomosisteinemiya — genetik və qeyri-genetik proseslər nəticəsində əmələ gəlir. Səbəbləri – irsi və qazanılmış. İrsi forması – 1)ferməntlərin çatışmamazlığı və 2)nəqliyyatın çatışmamazlığı nəticəsində. Nukleotidlərin 677 poisiyasında yerdəyişməsi baş verir (C – T) C677T. Nəticədə - qanda homosistein artır. Ferment МТНFR homosisteinin metioninə çevrilməsi üçün metil qrupun donorudur. Substrat – fol turşusu, kofaktorlar B6 və B12 vitaminləri. Mutasiya nəticəsində fermentin aktivliyi zəifləyir homosistein çevrilə bilmir.nəticədə - hiperhomosistinemiya əmələ gəlir. Qidada B6, B12 və fol turşusunun azalması hiperhomosisteinemiyaya gətirib çıxarır. Normada - homosistein plazmada 5-16 mmol/l. Artması 100 mmol/lс – homosisteinuriya ilə müşayiət olunur. Nəticə - sinir sisteminin inkişaf pozulmaları. Erkən adəti düşüklər, erkən preeklampsiya, ciftin soyulmasl, BDİL.

Diaqnostika.

* *Anamnez* – 10 həftə və daha gec müddətdə 1 və ya bir neçə hamiləliyin pozulması; preembrionik və ya erkən dövrdə 3 və daha çox abortun olması; ölü doğulma, neonatal ölüm, 45 yaşa qədər arterial və venoz trombozların olması

Irsiyyət: qohumlarda revmatik xəstəliklərin, insultun, infarktın olmsı (xüsusilə 45 yaşa qədər)

*Laborator diaqnostika:*

Qurdeşənəyi antikoaqulyantının təyini

Antikardiolipin antitelləri İgM və onların titrləri

Kofaktor-zülallara qarşı antitellərin təyini (β-2-qlikoprotein-1, protrombin)

6 ay intervalla təyin edilərn antikardiolipin və\ və ya qurd eşənəyi antitellərinin 2 və daha çox dəfə artması – diaqnostik amil.

Trombofiliyanın markerləri ilə yanaşı qanın damardaxili laxtalanmasının amillərinin təyini: antirombin-trombin kompleksi, D-dimer, protrombinin F1+2 fraqmentləri, fibrin/fibrinogen deqradasiyasının məhsulları.