

Trombofilija ir jaunų žmonių galvos smegenų infarktas: literatūros apžvalga

R. Mineikytė*

L. Kryžauskaitė**

K. Ryliškiene***

**Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universiteto ligoninė
Santaros klinikos,
Hematologijos, onkologijos
ir transfuziologijos centras*

****Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas,
Klinikinės medicinos institutas,
Neurologijos centras*

Santrauka. Trombofilija yra būklė, didinanti trombozinių įvykių riziką. Hiperkoaguliaciniai sutrikimai gali turėti įtakos galvos smegenų infarkto etiopatogenezei. Nors tyrimų dėl trombofilijos nauda yra nežinoma, išeminių galvos smegenų infarktą patyrę jauno amžiaus pacientai vis dažniau tiriama dėl hiperkoaguliacinių sutrikimų. Tačiau, net ir diagnozavus juos, vis dar trūksta įrodymais pagrįstų gydymo rekomendacijų, todėl daugeliui pacientų antrinė galvos smegenų infarkto profilaktika nesikeičia. Šiame straipsnyje apžvelgti literatūros duomenys apie dažniausių trombofilijų ir jaunų žmonių galvos smegenų infarkto ryšį, paplitimą, diagnostiką, gydymą ir antrinę insulto prevenciją.

Raktažodžiai: trombofilija, įgimta, įgyta, arterinė, veninė, jaunų žmonių galvos smegenų infarktas.

ĮVADAS

Trombofilija – tai įgimta ar įgyta hiperkoaguliacinė būklė, didinanti trombozinių riziką. Nors pacientai, sergantys trombofilija, turi padidėjusią venų trombozinių (VTE) bei arterijų trombozinių riziką, trombofilijos ir arterinio galvos smegenų infarkto ryšys nėra nustatytas, o kontroliuojamų studijų bei metaanalizių duomenys – prieštaringi [1]. Manoma, kad 4 % išeminių insultų gali būti sukelti koaguliacijos sutrikimų, todėl pacientai, ypač jaunesni nei 50 metų, yra dažnai tiriama dėl hiperkoaguliacijos sindromų [2]. Šiuo metu patvirtintų trombofilijos diagnostikos ir gydymo rekomendacijų nėra [3]. Europos insulto organizacijos (angl. *European Stroke Organization*, ESO) naujausiose 2016 m. gairėse (angl. *Karolinska Stroke Update*) trombofilinės būklės nėra minimos, paskutinį kartą jos ESO reko-

mendacijose paminėtos 2008 m. [4, 5]. Amerikos širdies asociacijos ir Amerikos insulto asociacijos (angl. *American Heart Association/American Stroke Association*, AHA/ASA) 2014 m. antrinės insulto prevencijos rekomendacijose teigiama, kad trombofilijos tyrimų nauda yra nežinoma [6]. Nors rekomenduojama tyrimų dėl hiperkoaguliacinių būklių rutiniškai neatlikti – tyrimų daugėja [7, 8].

TROMBOFILIJA

Hiperkoaguliaciniai sutrikimai tradiciškai skirstomi į įgimtą ir įgytą trombofiliją (1 lentelė). Neurologo praktikoje yra labai svarbu atskirti hiperkoaguliacijas pagal jų sukeltą arterijų ir venų trombozinių riziką, ypač numatant ištyrimą ir gydymą jauno amžiaus ligonio, susirgusio galvos smegenų infarktu be tradicinės kardiovaskulinės rizikos (2 lentelė).

Įgimta trombofilija

V Leideno faktoriaus (FVL) mutacija. FVL mutacija sukelia Va faktoriaus rezistentiškumą aktyvuotam protei-

Adresas:

*Kristina Ryliškiene
Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos,
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas kristina.ryliskiene@santa.lt*

© Neurologijos seminarai, 2019. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

1 lentelė. Įgimtos ir įgytos trombofilijos [7]

Įgimtos trombofilijos	Įgytą trombofiliją sukeliančios būklės
• Antitrombino III trūkumas	• Amžius > 65 m.
• Rezistentiškumas antitrombinui	• Kūno masės indeksas > 30 kg/m ²
• Proteino C trūkumas	• Ilgesni nei 6 val. trukmės skrydžiai
• Proteino S trūkumas	• Trauma
• V faktoriaus Leideno mutacija	• Chirurginis gydymas
• Protrombino G20210A mutacija	• Nėštumas, pogimdyvinis periodas
• Padidėjęs VIII faktoriaus aktyvumas	• Antifosfolipidinis sindromas
• Disfibrinogenemija	• Vaistai (estrogenai, chemoterapija)
• Ne O kraujo grupė	• Sunki infekcija, uždegimas
• Hiperhomocisteinemija	• Išplitusi venų varikozė
• Padidėjęs lipoproteino A kiekis	• Navikinis procesas
	• Potrombozinis sindromas
	• Esencialinė trombocitemija
	• Tikroji policitemija
	• Nefrozinis sindromas
	• Depresija
	• Rūkymas

nui C (PC) ir lemia padidėjusį jo funkcinį aktyvumą. Ši mutacija yra dažniausia įgimta hiperkoaguliacinė būklė – heterozigotinės FVL mutacijos paplitimas tarp baltosios rasės yra apie 5 % [9]. FVL nėra visiškai penetruojanti mutacija ir tik 5–10 % heterozigotų įvyksta simptominei venų trombofilijai [2]. Patikimų duomenų, kad FVL mutacija yra susijusi su padidėjusia arterinės trombozės rizika, nėra. 2010 m. atlikta 18 atvejo-kontrolės studijų metaanalizė, kuri tyrė FVL mutacijos ir pacientų, jaunesnių nei 50 m., išeminio insulto ryšį [10]. Analizuojamos studijos buvo suskirstytos pagal tai, ar pacientai atrinkti selektyviai, įtariant trombofiliją. Metaanalizės šansų santykis (OR) tarp neselektyvių ir selektyvių pacientų buvo atitinkamai 1,40 (95 % pasikliautinis intervalas (PI): 1,0–1,9) ir

2,73 (95 % PI: 1,98–3,75). Kita 2013 m. publikuota studija, tyrusi jaunesnius nei 50 m. pacientus be atrankos kriterijų, ryšio tarp FVL ir GSI nenustatė [11]. 2018 m. atlikta metaanalizė, į kurią buvo įtraukta 19 studijų, tyrusių jaunesnius nei 40 m. insultą patyrusius asmenis, ir 17 studijų, tyrusių vyresnius pacientus. Remiantis šios metaanalizės rezultatais, jaunesniems pacientams, turintiems FVL geno mutaciją, išeminio insulto rizika buvo reikšmingai didesnė (OR = 1,84; 95 % PI: 1,47–2,30, p < 0,001) [12].

Protrombino (PT) geno mutacija. PT G20210A mutacija yra antra pagal dažnumą įgimta trombofilija, kurios paplitimas yra 1–4 %, rečiausiai ši mutacija randama tarp asmenų, kilusių iš Afrikos ir Azijos [13]. Ši mutacija lemia padidėjusią PT koncentraciją kraujo plazmoje. PT geno homozigotinės mutacijos nešiotojai turi padidėjusią venų trombozės riziką, ypač vartojantys hormoninę kontracepciją [2]. 2014 m. atliktos 17 atvejo-kontrolės tyrimų metaanalizės duomenimis, ryšys tarp PT geno mutacijos ir arterinio išeminio insulto pacientams, jaunesniems nei 55 m., yra silpnas (OR = 1,5, 95 % PI: 1,1–2,0; p = 0,005) [14].

Proteino C, proteino S (PS), antitrombino III (AT) trūkumas. Antikoaguliacinių baltymų PC, PS ar AT stoka gali būti genetiškai paveldima autosominiu dominantiniu būdu arba įgyta kitų būklių metu. Šių baltymų įgimto trūkumo paplitimas yra mažesnis nei 1 % [15]. Nors retas, tačiau PC, PS ar AT trūkumas gali lemti padidėjusią VTE riziką – 50 % pacientų, turinčių bent vieną iš šių patologijų, pirma venų trombozė įvyksta iki 50 m. [16]. Šiuo metu atliktų tyrimų duomenimis, pacientams, turintiems PC, PS ar AT trūkumą, padidėjusios arterinės trombozės rizikos nėra [2].

Hiperhomocisteinemija. Metiltetrahidrofolatreduktažės (MTHFR) C677T mutacijos nulemta hiperhomocisteinemija yra genetiškai paveldima liga, lemianti padidėjusią arterijų trombozių riziką. MTHFR yra pagrindinis fermentas, dalyvaujantis plazmos homocisteino metabolizme. MTHFR C677T yra dažna mutacija ir homozigotinis TT genotipas lemia termolabiliaus fermento gamybą, kuris

2 lentelė. Trombofilijų paplitimas ir sukeltų trombozių rizika [3]

Trombofilija	Pradinės VTE rizika, kartais	Pasikartojančios VTE rizika	Arterinės trombozės rizika
FVL heterozigotinė mutacija	3–4	–	–
FVL homozigotinė mutacija	11	–	–
PT geno heterozigotinė mutacija	4	–	–
PT geno homozigotinė mutacija	7	–	–
FVL ir PT mutacijos	20	–	–
AT trūkumas	16	4	–
PC trūkumas	8	3	–
PS trūkumas	7		miokardo infarkto rizika
Antifosfolipidiniai AK	2–11		
Hiperhomocisteinemija	–	2,5	
Padidėjęs VIII faktoriaus aktyvumas	5–6	1,8	
Padidėjęs Lp(a) kiekis	–	–	

VTE – venų trombofilija, FVL – V krešėjimo faktoriaus Leideno mutacija, PT – protrombinas, AT – antitrombinas, PC – proteinas C, PS – proteinas S, AK – antikūnai, „–“ – rizika nėra nustatyta, – nedaug padidinta rizika, – vidutiniškai ar labai padidinta rizika.

3 lentelė. Antifosfolipidinio sindromo diagnostiniai kriterijai [23]

Klinikiniai	Laboratoriniai
<p>1. Kraujagyslių trombozė Vienas ar daugiau venos, arterijos ar smulkių kraujagyslių trombozės epizodas bet kuriame audinyje ar organe.</p> <p>2. Nėštumo patologija:</p> <p>a) vienas ar daugiau dėl neaiškios priežasties žuvęs morfologiškai normalus vaisius po ar 10-tą nėštumo savaitę, arba;</p> <p>b) vienas ar daugiau prieš laiką gimęs (iki ar 34-tą nėštumo savaitę) morfologiškai normalus naujagimis dėl eklampsijos, sunkios preeklampsijos ar placentos nepakankamumo, arba;</p> <p>c) trys ar daugiau nepaaiškinami spontaniniai persileidimai iki 10-tos nėštumo savaitės, kai atmesti motinos anatominiai ar hormoniniai sutrikimai bei motinos ir tėvo chromosominės priežastys.</p>	<p>1. Teigiamas lupus antikoaguliantas.</p> <p>2. Antikardiolipidinių antikūnų IgG/IgM izotipų vidutinis / didelis titras (pvz., > 40 GPL ar MPL, arba > 99 procentilės).</p> <p>3. Anti- 2-glikoproteino 1 antikūnų IgG/IgM izotipų kiekis > 99 procentilės</p> <p>2 teigiami rezultatai su ne mažesne nei 12 sav. pertrauka</p>
AFS diagnozuojamas esant 1 klinikiniam ir laboratoriniam kriterijui.	

reikšmingai sumažina MTHFR katalizinę aktyvumą ir lemia padidėjusią plazmos homocisteino koncentraciją – kardiovaskulinių ligų rizikos faktorių. Hiperhomocisteinemia yra patvirtintas išeminio insulto rizikos veiksnys [17]. Šios būklės sukeltos trombozės tikslus patogenezės mechanizmas nėra aiškus, bet manoma, kad ji gali padidinti išeminio insulto riziką per kelis mechanizmus: sutrikusią trombolizę, padidėjusią vandenilio peroksido gamybą, endotelio disfunkciją ir padidėjusią mažo tankio lipidų oksidaciją [18]. 2014 m. publikuota 19 atvejo-kontrolės studijų metaanalizė nustatė, kad MTHFR TT genotipo pacientai turi reikšmingai didesnę išeminio insulto riziką (OR = 1,43, 95 % PI: 1,20–1,70, $p < 0,001$), o CT genotipo ryšys su arteriniu išeminiu insultu yra silpnas (OR = 1,13, 95 % CI: 1,01–1,27, $p = 0,04$) [19]. Taip pat buvo atlikta metaanalizė, kuri nustatė, kad MTHFR C677T labiau padidina insulto riziką tuose geografiniuose regionuose, kur yra mažesnis folatų suvartojimas, nei ten, kur folatų trūkumo nėra [20].

Padidėjęs lipoproteino A (Lp(a)) kiekis. Lipoproteinas A yra į mažo tankio lipoproteiną panaši dalelė, savo sudėtyje turinti apolipoproteiną A ir apolipoproteiną B100, kurie sujungti disulfitiniais tilteliais. Serumo Lp(a) kiekis yra genetiškai determinuotas. Baltosios rasės kilmės šeimose, kuriose nėra šeiminių hipercholesterolemijos anamnezės, 90 % Lp(a) kiekio variabilškumo atvejų galima paaiškinti apolipoproteino A geno polimorfizmu [21]. Manoma, kad Lp(a) yra svarbus kardiovaskulinės rizikos veiksnys ir susijęs su aterogeniniu, trombogeniniu, kraujagyslių uždegiminiu ir antifibrinolitininiu poveikiu. 2015 m. atlikta 20 studijų metaanalizė patvirtino, kad padidėjęs Lp(a) yra nepriklausomas išeminio insulto rizikos veiksnys ir ypač svarbus jaunesniems nei 55 m. pacientams [22].

Įgyta trombofilija

Antifosfolipidinis sindromas (AFS) – tai sisteminis autoimuninis sutrikimas, dažniausia iš įgytų hiperkoaguliacinių būklių. AFS diagnozuojamas remiantis 2006 m. peržiūrėtais Sapiro kriterijais (3 lentelė). Bendroje populiacijoje AFS paplitimas yra apie 2–4 % [24], nors tikslų epide-

miologinių tyrimų nėra atlikta. Šio sindromo sergamumas yra apie 5 atvejus 100 000 gyventojų per metus, paplitimas – 40–50 atvejų 100 000 gyventojų per metus [25]. Dažniausia ir sunkiausia neurologinė AFS išraiška yra galvos smegenų išeminis infarktas [26]. 2009 m. publikuotame prospektyviniame tyrime, kuriame tirta 1000 AFS pacientų, nustatyta, kad 19,8 % ligonių pasireiškė išeminis insultas, 11,1 % – praeinantis smegenų išemijos priepuolis, 5,5 % – miokardo infarktas [27]. Pacientams, kurie patyrė trombozinį įvykį, antifosfolipidiniai antikūnai (AFA) nustatomi dažniau nei bendroje populiacijoje. AFA gali būti randami 1 iš 5 jaunesnių nei 50 m. insultą patyrusių pacientų [28], o AFA paplitimas tarp visų amžiaus grupių insultą patyrusių asmenų yra 13 % [29]. Tyrimų, kurie tyrė atskirų AFA ryšį su išeminiu insultu, duomenys yra prieštaringi. Olandijoje atliktos atvejo-kontrolės studijos metu [30] tirtas AFA ryšys su išeminiu insultu pacientams, jaunesnėms nei 50 m., lupus antikoaguliantas (LA) buvo rastas 17 % insultą patyrusių moterų. Rūkančioms LA turinčioms pacientėms insulto rizika yra dvigubai didesnė nei nerūkančioms, o rūkančioms ir vartojančioms hormoninę kontracepciją LA teigiamoms pacientėms – 5 kartus. Šios metaanalizės duomenimis, anti- 2-glikoproteino 1 antikūnų (anti- 2GPI) nustatymas taip pat buvo susijęs su padidėjusia išeminio insulto rizika, o ryšys tarp antikardiolipidinių antikūnų (AKA) ir išeminio insulto nebuvo rastas. Kitame atliktame tyrime nustatyta, kad LA persistavimas padidina išeminio insulto riziką, o ryšio tarp anti- 2GPI ir cerebrovaskulinio įvykio nenustatyta [31]. Kiti autoriai skirsto AFA pagal trombozinio įvykio riziką: „aukštos rizikos“ AFA yra teigiamas LA, „trigubas teigiamumas“ – teigiamas LA, AKA ir anti- 2GPI arba persistuojantys izoliuoti AKA vidutiniu-aukštu titru. „Žemos rizikos“ AFA – izoliuoti persistuojantys AKA arba anti- 2GPI žemu-vidutiniu titru [32]. AFA padidina ir pakartotinio išeminio insulto tikimybę. Kohortinės studijos metu tirti jaunesni nei 45 m. pacientai, patyrę insultą, ir rasta, kad 6 % tiriamųjų su persistuojančiais AFA turėjo didesnę riziką patirti pakartotinį cerebrovaskulinį įvykį (OR = 2,40, 95 % PI: 1,46–3,94, $p < 0,001$), o vidutinė kumuliacinė 10 m. rizika buvo 15 % [33].

Hiperhomocisteinemija gali būti ne tik MTHFR geno mutacijos nulemta paveldima liga, bet ir įgyta būklė. Dažniausiai hiperhomocisteinemiją lemia folatų, vit. B12 ir vit. B6 trūkumas, tačiau ši būklė gali būti susijusi ir su vyresniu amžiumi, rūkymu, gausiu maistinio kofeino vartojimu, fiziniu neaktyvumu, inkstų funkcijos sutrikimu, cukriniu diabetu, hipotiroze, psoriaze, uždegiminėmis žarnų ligomis, vaistais (L-dopa, metotreksatu, tiazidais, ciklosporinu A) [34]. Padidėjusi homocisteino koncentracija taip pat dažniau nustatoma onkologinėmis ligomis sergantiems asmenims [35].

Atvira ovalinė anga ir trombofilija

Atvira ovalinė anga (AOA) – tai tarpprieširdinėje pertvoroje esantis embrioninis defektas, per kurį gilesiose kojų ar dubens venose susidarę trombai gali patekti į arterinę kraujotaką ir sukelti išeminį insultą. Pacientams, kurie serga įgimta ar įgyta trombofilija, AOA gali būti potencialus mechanizmas venų embolams patekti į arterinę kraujotaką ir sukelti galvos smegenų infarktą. Tyrimų, kad kriptogeninį insultą patyrusiems ir AOA turintiems pacientams dažniau nustatoma protrombozinė būklė nei tiems, kurie AOA neturi, atlikta nedaug ir jų rezultatai prieštaringi [1]. 2009 m. atliktos 6 atvejo-kontrolės studijų metaanalizės duomenimis [36], nustatytas reikšmingas PT geno mutacijos ir su AOA susijusio išeminio insulto ryšys, o FVL mutacijos ir su AOA susijusio insulto ryšys buvo silpnas. Karttunen nustatė, kad ir PT geno (4 %), ir FVL mutacijos (7 %) yra dažnesnės su AOA susijusių kriptogeninį insultą patyrusiems pacientams, lyginant su kontroline grupe (1 %) ($p = 0,008$) [37]. Kiti tyrimai ryšio tarp PT, FVL geno mutacijos ir su AOA susijusio išeminio insulto nerado [38]. Kadangi PC, PS ir AT trūkumas yra retas ir studijos, tiriančios šių patologijų ryšį su jauno amžiaus insultu ir AOA, yra mažos apimties, patikimų duomenų apie šių būklių reikšmę paradoksinei embolizacijai nėra [39].

DIAGNOSTIKA

Šiuo metu trūksta patvirtintų, įrodymais pagrįstų rekomendacijų, kaip dėl trombofilijų tirti pacientus, patyrusius išeminį insultą. Įvairūs autoriai siūlo dėl hiperkoaguliacinių būklių tirti tuomet, kai rezultatai gali koreguoti antrinę profilaktiką ar gydymo taktiką [40]. Vieno centro atliktos studijos metu nustatyta, kad 31 % pacientų su išeminiu insultu buvo tirti dėl koagulopatijų, iš jų 29 % pacientų teigiami tyrimų rezultatai nebūtų pakeitę gydymo taktikos [8]. Netinkamas pacientų ištyrimas dėl trombofilijų lemia padidėjusias diagnostikos išlaidas. Todėl ypač svarbus yra tinkamas pacientų ištyrimo dėl trombofilijų laikas (4 lentelė). Teigiamas rezultatas, kuris nepakeičia gydymo, gali padidinti paciento ir jo šeimos narių nerimą [40]. Dėl be griežtų rekomendacijų skirtos profilaktikos antitromboziniais vaistais kyla nepageidaujami reiškiniai – kraujavimai, o nenustačius trombofilijos, nepagrįstai sumenkinamas galimas įvykių pasikartojimas [41]. Diskusijas kelia ir

asimptomių trombofilija sergančių pacientų šeimos narių ištyrimas. Kai kurie autoriai rekomenduoja dėl įgimtų koagulopatijų tirti didelę riziką turinčius pirmos eilės giminaičius, taip siekiant išvengti VTE ar kitų komplikacijų, ypač vaisingo amžiaus moterims. Diagnozavus trombofiliją, šie asmenys galėtų vengti modifikuojamų rizikos veiksnių (pvz., peroralinių kontraceptikų) arba vartoti specifines VTE profilaktikos priemones didelės rizikos situacijose – nėštumo metu ir po jo, imobilizacijos, traumos atveju [7]. Middeldorp išskiria šias svarbiausias priežastis, dėl kurių dažniausiai atliekami įgimtų trombofilijų tyrimai [41]:

1. Norima paaiškinti ligos etiologiją.
2. Svarbu skiriant antrinę profilaktiką ar koreguojant gydymą: hormoninės kontracepcijos nutraukimas ar neskyrimas, antikoagulantai pagal poreikį nėštumo metu, po operacijų ar ilgesnių imobilizacijų.
3. Paciento pageidavimas – ligonis jaučiasi išsamiai ištirtas.
4. Skirdamas sudėtingus laboratorinius tyrimus, gydytojas jaučiasi savo srities ekspertu.

Venų trombofilijų diagnostika. Nors yra žinoma, kad tiek įgimtos, tiek įgytos trombofilijos didina venų tromboembolijos riziką, didžioji dalis pacientų su VTE neturėtų būti tiriami dėl trombofilijų [3]. Remiantis autorių nuomone, tvirtų įrodymų, kad AOA ir trombofilija yra susijusi su galvos smegenų infarktu, nėra, todėl trombofilijos tyrimų reikšmė jaunam pacientui su kriptogeniniu insultu nėra aiški ir rutininis ištyrimas neturėtų būti rekomenduojamas, nebent teigiamas atsakymas turės įtakos antrinės insulto prevencijos taktikai (perkutaninis uždarymas ar ilgalaikė antikoaguliacija) jauno amžiaus ligoniui, kuriam nustatyta AOA [39].

Arterijų trombofilijų diagnostika. Išeminį insultą patyrę pacientai, kurie neturi šunto iš dešinės į kairę, turėtų būti tiriami tik dėl arterijų trombozes galinčių sukelti trombofilijų – dažniausiai AFS, hiperhomocisteinemijos ar padidėjusio Lp(a) kiekio [2]. Remiantis 2014 m. AHA/ASA insulto prevencijos rekomendacijomis, tirti pacientus dėl AFA nerekomenduojama, jei yra aiški insulto ar praeinančio smegenų išemijos priepuolio etiologija ir nėra kitų AFS požymių (III kl., C įrodymų lygmuo) [6].

4 lentelė. Rekomenduojamas tyrimų dėl trombofilijos atlikimo laikas [3]

- | |
|---|
| 1. Praėjus 3 mėn. nuo trombozinio įvykio* |
| 2. Nutraukti krešėjimo sistemą veikiančius vaistus*: |
| A. 2 sav. vitamino K antagonistus |
| B. 2 d. tiesioginius peroralinius antikoagulantus |
| C. 24 val. nefrakcionuotą ar mažos molekulinės masės hepariną |

*Rekomendacijos LA, PS, PC, AT trūkumo testams, jos netaikomos genetiniams, homocisteino, AKA, anti 2GP-1 tyrimams.

LA – lupus antikoaguliantas, PS – proteinas S, PC – proteinas C, AT – antitrombinas, AKA – antikariolipidiniai antikūnai, anti 2GP-1 – anti- 2-glikoproteino 1 antikūnai.

AKA ir anti- 2GP1 IgG ir IgM antikūnai nustatomi imunofermenčiniu metodu (ELISA). IgA antikūnų nustatymas nerekomenduojamas, nes jų ir trombozės ryšys patikimai nenustatytas [3]. Teigiamas AKA, anti- 2GP1 ar LA turi būti nustatytas mažiausiai du kartus bent 12 savaičių skirtumu. Nustatyti tik AFA antikūnai be klinikinių AFS kriterijų ar antikūnai, rasti tik vieną kartą, AFS nepatvirtina [3].

Dėl hiperhomocisteinemijos rutiniškai tirti pacientus, patyrusius cerebravaskulinius įvykius, remiantis 2014 m. AHA/ASA gairėmis, taip pat nėra rekomenduojama [6]. Hiperhomocisteinemija pagal homocisteino koncentraciją gali būti klasifikuojama į lengvą (12–30 mmol/l), vidutinę (30–100 mmol/l) ir sunkią (> 100 mmol/l). MTHFR geno homozigotinė mutacija neturi ryšio su homocisteino koncentracijos dydžiu, todėl padidėjusi homocisteino koncentracija nėra indikacija genetiniam tyrimui [39].

GYDYMAS IR ANTRINĖ PREVENCIJA

Aukštos kokybės tyrimų, tiriančių tinkamiausią trombofilijos gydymo taktiką, nėra. Taip pat trūksta randomizuotų dvigubai aklų kontroliuojamų tyrimų, kurie palygintų antikoagulantų ir antitrombocitinių vaistų rizikos ir naudų santykį tiek po pirmą kartą diagnozuoto, tiek po pasikartojančio insulto [39]. Daugelis klinikistų įgimtą trombofiliją turinčius ligonius gydo ilgalaikę antikoaguliacinę terapiją, tačiau optimali gydymo trukmė nėra žinoma [2]. Rekomendacijų, kaip gydyti insultą patyrusį ir trombofiliją turintį pacientą, nėra – 2014 m. AHA/ASA insulto antrinės prevencijos gairėse minima, kad antikoagulantai gali būti svarstomi pacientams, priklausomai nuo rasto sutrikimo ir klinikinės situacijos (II klasė, C įrodymų lygmuo) [6].

AFS sergančių ir išeminių insultą patyrusių pacientų tinkamiausias antitrombozinis gydymas vis dar išlieka diskutinis. Remiantis AHA/ASA rekomendacijomis, pacientams, kuriems rasti tik AFA be AFS būdingos klinikos, siūloma skirti antitrombocitinius vaistus (I klasė, B įrodymų lygmuo) [6]. Taip pat siūloma simptomų neturintiems AFA nešiotojams pašalinti modifikuojamus protrombozinius rizikos faktorius (mesti rūkyti, nutraukti hormoninės kontracepcijos vartojimą, koreguoti kūno svorį), gydyti arterinę hipertenziją, diabetą [32]. AFS turintiems ir išeminių insultą patyrusiems pacientams siūloma skirti antiagregantus (I klasė, A įrodymų lygmuo) [6]. Remiantis studija, kuri lygino varfarino (INR = 1,4–2,8) ir aspirino (325 mg/d) veiksmingumą, apsaugant nuo pasikartojančio insulto, pacientams, kuriems rasti AFA, reikšmingo skirtumo tarp šių dviejų vaistų nebuvo [42]. Kai kurie autoriai siūlo kombinuotą mažos dozės aspirino ir antikoagulianto terapiją, kaip gydymo pasirinkimą pacientams su arterine tromboze [32], tačiau aukštos kokybės klinikinių tyrimų, kurie pagrįstų šią rekomendaciją, nėra. Vyrauja nuomonė, kad antiagregantai turi būti pirmos eilės vaistai pacientams su AFS, o varfarinas turėtų būti svarstomas ligoniams su sisteminė raudonąja vilklige ar kitais AFS klinikiniais pasireiškimais, pvz., *livedo reticularis*, trombocito-

penija, arba pacientams, kuriems, vartojant antiagregantus, pasikartoja tromboziniai įvykiai [39].

Studijų, tiriančių antrinės insulto prevencijos efektyvumą, mažinant hiperhomocisteinemiją turinčių pacientų homocisteino koncentraciją, duomenys taip pat prieštarvingi. 2002 m. publikuota 20 tyrimų metaanalizė nustatė, kad 25 % mažesnė homocisteino koncentracija buvo susijusi su reikšmingai mažesne insulto rizika [43]. Wang ir kt. 2007 m. publikuota metaanalizė nustatė, kad folinės rūgšties preparatai 18 % sumažino insulto riziką [44]. Tačiau, remiantis kitų didelės apimties studijų duomenimis, homocisteino koncentracijos sumažinimas neturi įtakos insulto rizikai [45, 46]. 2017 m. publikuota dviejų didelės apimties studijų metaanalizė, kurioje teigiama, kad tik pacientams su sutrikusia inkstų funkcija B grupės vitaminų terapija neturėjo įtakos insulto prevencijos efektyvumui, o hiperhomocisteinemiją turintiems ligoniams su normalia inkstų funkcija, vartojant vit. B, reikšmingai sumažėjo insulto rizika [47]. Remiantis 2014 m. AHA/ASA gairėmis, rekomenduojama išeminių insultą patyrusiems pacientams, kuriems nustatyta lengvo ar vidutinio laipsnio hiperhomocisteinemija, skirti metilfolatus, vit. B6 ir B12 [6].

Pacientams, turintiems padidėjusį Lp(a) kiekį, dieta, fizinis aktyvumas ir gyvenimo būdo pokyčiai neturi jokio efekto. Statinai ir fibratai taip pat nesumažina Lp(a) kiekio. Nikotino rūgštis (2–4 g/d) ir lipoproteinų aferezė šiuo metu yra veiksmingiausios gydymo priemonės Lp(a) kiekiui mažinti. Tačiau trūksta klinikinių studijų, kurios įvertintų Lp(a) kiekį mažinančio gydymo reikšmę mažinant kardiovaskulinių ligų riziką, todėl patvirtintų rekomendacijų nėra [48].

IŠVADOS

Trombofilija yra reta būklė ir jos reikšmė galvos smegenų infarkto patogenezėje nėra iki galo aiški. Trūksta aukštos kokybės tyrimais pagrįstų trombofilijos diagnostikos ir gydymo gairių. Faktoriaus V Leiden, protrombino geno mutacijos, proteino C, proteino S, antitrombino III trūkumo ir arterinio išeminio insulto ryšio nėra arba jis labai silpnas ir antikoagulantų terapija nereikalinga. Trūksta duomenų apie atviros ovalinės angos ir veninės trombofilijos reikšmingumą. Antifosfolipidinis sindromas didina išeminio insulto riziką ir turi būti gydomas antitrombocitiniiais vaistais, išskyrus atvejus, kai yra indikacijų antikoagulantams. MTHFR mutacijos ir homocisteino koncentracijos kraujyje ryšys nėra nustatytas, todėl rutiniškai tirti dėl MTHFR mutacijos pacientus su hiperhomocisteinemija nerekomenduojama.

Nors tyrimų, įrodančių trombofilijos tyrimų naudą, trūksta, šiuo metu rekomenduojama, kad gydytojas hematologas sudarytų trombofilijos ištyrimo planą tik atrinktiems pacientams, patyrusiems išeminių insultą:

- amžius – iki 50 m.;
- nėra tradicinių kardiovaskulinės rizikos veiksnių;
- ligonis ištirtas dėl galimos AOA.

Literatūra

1. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke* 2010; 41(12): 2985–90. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595199>
2. Mackey J. Evaluation and management of stroke in young adults. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 2014; 20: 352–69. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000446106.74796.e9>
3. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1177–87. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1700365>
4. Ahmed N, Steiner T, Caso V, et al. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *Eur Stroke J* 2017; 2(2): 95–102. <https://doi.org/10.1177/2396987317699144>
5. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(5): 457–507. <https://doi.org/10.1159/000131083>
6. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(7): 2160–236. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>
7. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening: universal, selected, or neither? *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23(8): 893–9. <https://doi.org/10.1177/1076029616683803>
8. Bushnell C, Siddiqi Z, Morgenlander JC, et al. Use of specialized coagulation testing in the evaluation of patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2001; 56(5): 624–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.5.624>
9. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346(8983): 1133–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91803-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91803-5)
10. Hamedani AG, Cole JW, Mitchell BD, et al. Meta-analysis of factor V Leiden and ischemic stroke in young adults: the importance of case ascertainment. *Stroke* 2010; 41(8): 1599–603. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581256>
11. Hamedani AG, Cole JW, Cheng Y, et al. Factor V Leiden and ischemic stroke risk: the Genetics of Early Onset Stroke (GEOS) study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(4): 419–23. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.007>
12. Alhazzani AA, Kumar A, Selim M. Association between factor V gene polymorphism and risk of ischemic stroke: an updated meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27(5): 1252–61. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.006>
13. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998; 79(4): 706–8. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615049>
14. Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, et al. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. *Stroke* 2014; 45(4): 961–7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004063>
15. Tang L, Hu Y. Ethnic diversity in the genetics of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2015; 114(11): 901–9. <https://doi.org/10.1160/TH15-04-0330>
16. Pruthi RK. Optimal utilization of thrombophilia testing. *Int J Lab Hematol* 2017; 39: 104–10. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12672>
17. Rutten-Jacobs LCA, Traylor M, Adib-Samii P, et al. Association of MTHFR C677T genotype with ischemic stroke is confined to cerebral small vessel disease subtype. *Stroke* 2016; 47(3): 646–51. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011545>
18. Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke* 2004; 35(2): 345–7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000115161.10646.67>
19. Li P, Qin C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a meta-analysis. *Gene* 2014; 535(2): 359–64. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.066>
20. Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9791): 584–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60872-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60872-6)
21. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992; 90: 52–60. <https://doi.org/10.1172/JCI115855>
22. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015; 242: 496–503. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021>
23. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4(2): 295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
24. Raising awareness of antiphospholipid antibody syndrome. *Lancet* 2010; 375(9717): 778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60326-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60326-1)
25. Durcan L, Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. Amsterdam: Elsevier, 2016; 17–30.
26. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: integrating molecular and clinical lessons. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10(1): 67–73. <https://doi.org/10.1007/s11926-008-0012-y>
27. Cervera R, Boffa M-C, Khamashta MA, et al. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18(10): 889–93. <https://doi.org/10.1177/0961203309106832>
28. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31(12): 3067–78. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.12.3067>
29. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, et al. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res* 2013; 65(11): 1869–73. <https://doi.org/10.1002/acr.22066>
30. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 2009; 8(11): 998–1005. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70239-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70239-X)

31. Pahus SH, Hansen AT, Hvas A-M. Thrombophilia testing in young patients with ischemic stroke. *Thromb Res* 2016; 137: 108–12. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.11.006>
32. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20(2): 206–18. <https://doi.org/10.1177/0961203310395803>
33. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, et al. Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: the Italian project on stroke in young adults. *Circulation* 2014; 129(16): 1668–76. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005663>
34. Key NS, McGlennen RC. Hyperhomocyst(e)inemia and thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(11): 1367–75.
35. Wu LL, Wu JT. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. *Clinica Chimica Acta* 2002; 322(1–2): 21–8. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00174-2](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00174-2)
36. Pezzini A, Grassi M, Zotto ED, et al. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009; 101(5): 813–7. <https://doi.org/10.1160/TH08-11-0747>
37. Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(3): 261–8. <https://doi.org/10.1097/01.mbc.0000061288.28953.c8>
38. Belvís R, Santamaría A, Martí-Fàbregas J, et al. Patent foramen ovale and prothrombotic markers in young stroke patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18(6): 537–42. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3281420398>
39. Kalaria C, Kittner S. The therapeutic value of laboratory testing for hypercoagulable states in secondary stroke prevention. *Neurol Clin* 2015; 33(2): 501–13. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.01.003>
40. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(1): 154–64. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1316-1>
41. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016(1): 1–9. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.1>
42. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291(5): 576. <https://doi.org/10.1001/jama.291.5.576>
43. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. *JAMA* 2002; 288(16): 2015–22. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.2015>
44. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9576): 1876–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60854-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60854-X)
45. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(5): 565–75. <https://doi.org/10.1001/jama.291.5.565>
46. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354(15): 1578–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055227>
47. Spence JD, Yi Q, Hankey GJ. B vitamins in stroke prevention: time to reconsider. *Lancet Neurol* 2017; 16(9): 750–60. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30180-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30180-1)
48. Saeedi R, Frohlich J. Lipoprotein (a), an independent cardiovascular risk marker. *Clin Diabetes Endocrinol* 2016; 2–7.

R. Mineikytė, L. Kryžauskaitė, K. Ryliškiėnė

THROMBOPHILIA IN YOUNG ADULTS WITH ISCHEMIC STROKE: AN OVERVIEW

Summary

Thrombophilia broadly defines inherited or acquired coagulation disorders associated with increased tendency to form intravascular thrombi. Evaluation for thrombophilia in young patients with cryptogenic stroke is a frequent clinical question. Although the prevalence of this disorder is low in stroke patients, identification of it may influence secondary prevention strategy. No validated testing and secondary prevention with anticoagulation guidelines have been published. The aim of the article is to provide an update overview on the leading thrombophilic factors and their epidemiological and clinical association with stroke.

Keywords: thrombophilia, hereditary, acquired, arterial, venous, young stroke patients.

Gauta:
2019 02 17

Priimta spaudai:
2019 02 23