

ПРОТЕИН S И ТРУДНОЋА

Радица ДУЊИЋ¹, Иво ЕЛЕЗОВИЋ², Снежана РАКИЋ¹, Жељко МИКОВИЋ¹,
Хелена ЛОНЧАР-СТЕВАНОВИЋ³

1. Гинеколошко-акушерска клиника "Народни фронт", Београд; 2. Институт за хематологију Клиничког центра Србије, Београд; 3. Институт за физиологију Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Протеин "ес" (S) учествује као кофактор у активацији протеина "це" (C), који инхибише активисане VIII и V факторе коагулације. У трудноћи се ниво протеина S смањује и још увек није у потпуности разјашњено да ли таква сниженост представља ризик за настанак тромбоемболизма и компликација њиме изазваних. У раду је описана болесница, стара 39 година, код које се прва трудноћа завршила застојем у расту плода у утерусу, а наредне две угинућем плода. Функционална активност протеина S у трећој трудноћи била је 20 посто. Међутим, два месеца после завршетка трудноће његова активност се повећала на 60 посто. Због сумње да је смањена концентрација протеина S у трудноћи узрок претходним компликацијама, у току наредне трудноће је примењена антикоагулантна терапија. То је омогућило рађање детета у термину (у 38,5. недељи), са задовољавајућом тежином на рођењу (3400 g). Ово указује на чињеницу да је испитивање нивоа протеина S у трудноћи од значаја у циљу откривања ризика од тромбоемболизма и компликација које га прате. Применом одговарајуће профилактичне (антикоагулантне) терапије може се постићи успешан исход трудноћа.

Кључне речи: протеин S, трудноћа, угинуће плода, тромбоза. (СРП АРХ СЕЛОК ЛЕК).

Недостатак природних инхибитора коагулације крви, антиромбина, протеина С и протеина S удружено је с тромбоемболијским компликацијама у трудноћи. У потпуности је прихваћено мишљење да током трудноће постоје знатно снижен ниво протеина S, мада прави разлог још увек није јасан [1]. С обзиром да се волумен плазме током трудноће повећава и до 50 посто, постојали су покушаји да се смањени ниво протеина S током трудноће објасни утицајем хемодилуције. Али пошто повећање волумена плазме изостаје током последњих осам недеља трудноће, уз даље смањење нивоа протеина S, дошло се до закључка да утицај хемодилуције нема ефекта.

Концентрација протеина S у плазми током трудноће знатно се не мења, чиме се потврђује претпоставка да хемодилуција није главни узрок смањеног нивоа протеина S у трудноћи. Смањени ниво може се објаснити чињеницом да је протеин S високог афинитета везивања за S4b-BP, регулациони протеин класичног пута комплемента, чији ниво расте током трудноће [2, 3]. Везивањем протеина S за S4b-BP прогресивно се смањује слободни протеин S. Само слободан протеин S учествује као кофактор у активацији протеина С.

Недостатак протеина S, урођен или стечен, може бити узрок угинућа плода у утерусу услед нерегулисаног хиперкоагулабилног стања у трудноћи, које може довести до настанка тромбозе, пре свега, на нивоу утероплацентног крвотока [4].

У раду је приказан случај мултигравиде с компликацијама у три трудноће. У току последње доказана је смањена концентрација протеина S, која је изван трудноће била на доњој граници нормалног опсега. У наредној трудноћи примењена је профилактична антикоагулантна терапија и она је протекла без компликација.

Приказ болеснице

Болесница, стара 39 година, имала је три трудноће од којих се прва завршила као застој у расту плода у утерусу (тежина тела на рођењу је била 2100 g). Друга трудноћа се завршила угинућем плода у утерусу. У 36-ој недељи треће трудноће примљена је у Гинеколошко-акушерску клинику "Народни фронт" у Београду. Основне лабораторијске анализе као и стандардни тестови коагулације крви, при пријему у болницу, били су у границама нормалних опсега, осим функционе активности протеина S која је била снижена и износила је 20 посто. Међутим, и ова трудноћа завршила се угинућем плода у утерусу. Хистопатолошки налаз плаценте указао је на интраваскуларну тромбозу и инсуфицијенцију плаценте. На основу наведених резултата може се претпоставити да је угинуће плода у утерусу наступило због инсуфицијенције плаценте услед тромбозе, која је највероватније била изазвана ниским нивоом протеина S. Функционална активност протеина S при пријему у болницу износила је 20 посто, а два месеца после завршетка трудноће ниво протеина S био је 60 посто. Нормалне концентрације протеина S биле су 62-145 посто. Код мајке и сестре трудноће су такође биле праћене компликацијама (завршене као интраутерусно угинуће плода односно застој раста у утерусу).

У току следеће трудноће болесница је од 10 недеље била на терапији хепарином тако да је резултат активисаног парцијалног тромбoplastинског времена био у пола дужи од контролног нивоа. Царским резом рођено је женско дете, тежине тела на рођењу 3300 g, у 38,5. недељи гестације. Постоперационо је настављена терапија хепарином, уз мерење активисаног парцијалног тромбoplastинског времена, а затим је постепено замењена оралном антикоагулантном терапијом (варфарин) наредних шест недеља.

ДИСКУСИЈА И ЗАКЉУЧАК

Протеин S, завистан протеин витамина K, јесте кофактор у активацији протеина С, који игра важну улогу у регулацији коагулације крви. Своју улогу антикоагуланса протеин S остварује посредовањем у инактивацији фактором Va и VIIIa активисаног про-

PROTEIN S AND PREGNANCY - REPORT OF A CASE

D. DUNJITSH¹, I. ELEZOVITSH², S. RAKITSH¹, ZH. MIKOVITSH¹, H.L. STEVANOVITSH³1. Institute of Gynaecology and Obstetrics, Belgrade; 2. Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
3. Institute of Physiology, University School of Medicine, Belgrade.

Protein S is a cofactor of protein C which lowers the activated factors VIII and V. Pregnancy reduces the level of protein S to 40-50% of normal levels but it is not clear whether the lowered protein S levels increase the risk of developing thrombo-embolism during pregnancy. This is a report of a 39-year old woman, multipara whose pregnancy terminated as IUGR and who had previously two stillbirths. After the third pregnancy loss of functional protein S level was 20%. Two months after delivery protein S activity was 60%. As it was suspected that low protein S level was a risk factor of complications in pregnancy anticoagulant therapy was used. Thereafter, pregnancy and delivery at 38.5 weeks of gestation were successful and the baby weighted 3400 gr at birth.

The aim of this report is to emphasize the important role of follow-up of the level of protein S in pregnancy in order to avoid the risk of thrombo-embolism in pregnancy. Anticoagulant therapy is very successful in such a pregnancy and may ensure safe birth.

Key words: Protein S deficiency, pregnancy, stillbirth, thrombosis. (SRP ARH CELOK LEK).

RADICA DUNJIĆ

GAK "Narodni front"

11 000 Beograd, Narodni front 62

теина С. У хуманој плазми протеин S се јавља у два облика. Око 40 посто протеина S се налази у слободном облику и као такав учествује у активацији протеина C, а остали део везан је за компоненту комплекса S4b-CP (S4b-носећи протеин).

Бројни радови указују на смањен ниво протеина S током трудноће, како укупног тако и слободног облика [5], што има за последицу настанак тромбозе. Иако се сматра да је у трудноћи ниво протеина S смањен до 50 посто, наша предходна испитивања су показала [6] да та смањеност може износити и 70 посто у току физиолошке трудноће. Због тога је у трудноћи тешко разграничити да ли је реч о урођеном недостатку.

Веома је важно установити да ли недостатак протеина S представља стварни ризик за настанак тромбозе (у нашем случају хистопатолошки преглед плаценте је то потврдио), јер од тога зависи адекватан терапијски приступ [7]. Код наше труднице примена антикоагулантне терапије дала је задовољавајуће резултате, односно успешно је завршена трудноћа и порођај.

У закључку треба истаћи да је недостатак протеина S редак поремећај, који захтева значајну пажњу у току трудноће. Сваки случај оболевања треба појединачно размотрити, при чему значајно помажу исцрпно узета лична и породична анамнеза, као и испитивање родитеља.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paternoster DM, Simoni P, Girolami A: Protein S deficiency and pregnancy: is there a case for prophylaxis. *Minerva Ginecol* 1997;49(10):447-8.
2. Montougud M, Montserrat I, Oliver A, Adalento JM, Mateo J et al. Pregnancy and thrombophilia in women with congenital deficit of antithrombin, protein C and protein S: analysis of 39 cases. *Med Clin Bare* 1993;100(6):201-4.
3. Pabinger I, Kzrlle PA, Heisteringer M, Eichinger S, Witmann E, Lechner K. The risk of thrombosis in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency: a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 1994;71(4):441-5.
4. Tharakan T, Baxi VL, Diuguid D. Protein S deficiency in pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:141-2.
5. Rose PG, Essy GF, Vaccaro PS, Brandt JT. Protein S deficiency in pregnancy. *Am J obstet Gynecol* 1986;155:140.
6. Dunjić R. Urođeni poremećaji inhibitora koagulacije krvi udruženi sa губитком трудноће. *Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd* 2000.
7. Warwick R, Hutton RA, Golf L, Letski E, Heard M. Changes in protein C and free protein S during pregnancy and following hysterectomy. *JR Soc Med* 1989;82:591.

Рукопис је достављен уредништву 25. XII 2000. године