

## თრომბოფილიის პჯრ (პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია) კვლევა

### რა არის თრომბოფილია?

თრომბოფილია მდგომარეობაა, რომელიც ასოცირებულია თრომბების წარმოქმნის გაზრდილ რისკთან.

შესაბამისად, თრომბოფილიის მქონე პირებს ვენური თრომბოემბოლიის განვითარების მომატებული რისკი აღენიშნებათ. ვენური თრომბოემბოლია შეიძლება გამოვლინდეს ღრმა ვენების თრომბოზის ან ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიის სახით.

ზოგ შემთხვევაში, თრომბოფილია შეიძლება ასევე ასოცირებული იყოს მუცლის მოშლასთან [1-3].

ზოგადად, ვენური თრომბოემბოლიის განვითარების ხელშემწყობი ფაქტორები შეიძლება იყოს მემკვიდრული და/ან შეძენილი. ჩვეულებრივ, ვენური თრომბოემბოლია მხოლოდ ერთ რომელიმე მიზეზს არ უკავშირდება და იგი სხვადასხვა რისკ-ფაქტორის კომბინაციის შედეგია [4].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, განარჩევენ მემკვიდრულ და შეძენილ თრომბოფილიას. შეძენილი თრომბოფილია შეიძლება დაკავშირებული იყოს, მაგალითად, ანტიფოსფოლიპიდურ სინდრომთან [3].

მემკვიდრული თრომბოფილია კი იმ გენეტიკური მუტაციების შედეგია, რომლებიც კოაგულაციის სისტემაში მონაწილე ცილების რაოდენობაზე და/ან ფუნქციაზე ახდენს გავლენას.

გასათვალისწინებელია, რომ მემკვიდრული თრომბოფილიის მქონე ყველა ადამიანს არ უვითარდება თრომბოზი [5]. თუმცა თრომბოზის რისკი იმატებს, როდესაც გენეტიკურ ფაქტორებს თან ერთვის სხვა ხელშემწყობი ფაქტორებიც, მაგალითად, სიმსუქნე, თამბაქოს მოხმარება, კიბო, ქირურგიული ჩარევა, ხანგრძლივი იმობილიზაცია, ორსულობა და ა.შ.

ხშირად, მემკვიდრული ფაქტორებით განპირობებული თრომბოზი შედარებით ადრეულ ასაკში იჩენს ხოლმე თავს.

ზოგადად, მემკვიდრული თრომბოფილია გენების იმგვარ ცვლილებებს უკავშირდება, რომლებიც ან შედეგების ხელშემწყობი ფაქტორების ფუნქციას ზრდიან, ან ბუნებრივი ანტიკოაგულანტების ფუნქციას აქვეითებენ.

ბუნებრივია, თრომბების წარმოქმნის რისკი უფრო მაღალია, თუკი ერთდროულად თრომბოფილიასთან დაკავშირებული რამდენიმე სხვადასხვა სახის მუტაცია გვხვდება.

გენეტიკური ცვლილებების გარდა, თრომბოფილიის განვითარებაში გასათვალისწინებელია სხვა ფაქტორების როლიც და ასევე, მათი კომბინაცია ერთმანეთთან. მაგალითად, თრომბოზის რისკი უფრო იზრდება, თუკი თრომბოფილიის მემკვიდრულ ფაქტორებს თან ერთვის ორალური კონტრაცეპტივების (ესტროგენის შემცველი) გამოყენება.

თრომბოფილიის გენეტიკური ფაქტორებიდან ყველაზე ხშირად გვხვდება ფაქტორ V ლეიდენისა (G1691A) და პროთრომბინის გენის (G20210A) მუტაციები. შედარებით იშვიათია სხვა გენების ცვლილებები. ნებისმიერ შემთხვევაში, შეცვლილი გენების მიმართ ადამიანი შეიძლება იყოს ჰეტეროზიგოტური ან ჰომოზიგოტური. თრომბის წარმოქმნის რისკი უფრო მაღალია შეცვლილი გენების მქონე ჰომოზიგოტურ პირებში და ასევე მაშინ, როდესაც გვხვდება თრომბოფილიასთან დაკავშირებული სხვადასხვა მუტაციების კომბინაცია. ცილა C-ს, ცილა S-სა და ანტითრომბინის დეფიციტი განსაკუთრებით ზრდის თრომბის წარმოქმნის რისკს [6].

## **სხვადასხვა ფაქტორის როლის მიმოხილვა და მათთან დაკავშირებული გენეტიკური ცვლილებები**

თრომბოფილიასთან დაკავშირებული გენები სხვადასხვაგვარ როლს ასრულებენ.

მაგალითად, MTHFR-ის გენი MTHFR (მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზა) ენზიმს აკოდირებს. ეს ენზიმი 5,10-მეთილენტეტრაჰიდროფოლატს 5-მეთილტეტრაჰიდროფოლატად გარდაქმნის.

შესაბამისად, MTHFR-ის გენის მუტაციებმა MTHFR-ის აქტივობის დაქვეითება შეიძლება გამოიწვიონ, რაც საბოლოოდ, თრომბოზის რისკს ზრდის.

როგორც უკვე აღინიშნა, ყველაზე ხშირია ფაქტორ V ლეიდენისა (G1691A) და პროთრომბინის გენის (G20210A) მუტაციები.

ფაქტორ V ლეიდენტან დაკავშირებული თრომბოფილია გამოწვეულია იმით, რომ ამ მუტაციის შედეგად, აქტივირებული ფაქტორი V ინაქტივაციის მიმართ უფრო რეზისტენტულია, რაც საბოლოოდ იწვევს თრომბინის წარმოქმნის მატებას [7]. პროთრომბინის გენის მუტაციას რაც შეეხება, ამ დროს მომატებულია პროთრომბინის დონე. ეს კი, თავის მხრივ, ვენური თრომბოემბოლიის განვითარების რისკს ზრდის.

ცილა C-ს, ცილა S-ისა და ანტითრომბინის მკოდირებელი გენების მუტაციები ამ ანტითრომბული ცილების დეფიციტის გამო იწვევს თრომბოფილიას [1,7].

ანტითრომბინი ბუნებრივი ანტიკოაგულანტია, რომელიც ღვიძლში წარმოიქმნება [8]. ანტითრომბინის დეფიციტი შეიძლება იყოს რაოდენობრივი ან ხარისხობრივი. რაოდენობრივი დეფიციტის დროს აღინიშნება ნორმალური ანტითრომბინის ნაკლებობა, ხოლო ხარისხობრივი დეფიციტის დროს თავად ანტითრომბინია დეფექტური და იგი თავის ფუნქციას ნორმალურად ვეღარ ასრულებს.

ცილა C სისხლის კოაგულაციას Va და VIIIa ფაქტორების ინაქტივაციის გზით არეგულირებს.

ცილა S ცილა C-სთან ერთად მონაწილეობს სისხლის შედედების რეგულაციაში და ფიბრინოლიზის სტიმულაციას ახდენს.

ცილა C-სა და ცილა S-ის დეფიციტი კოაგულაციის ფაქტორ Va და VIIIa-ს ინაქტივაციის შეფერხებას იწვევს, რაც საბოლოოდ თრომბოფილიურ მდგომარეობას განაპირობებს [7].

## თრომბოფილის ტესტები

უნდა აღინიშნოს, რომ თრომბოფილის რუტინული სკრინინგი რეკომენდებული არ არის და ეს კვლევა მხოლოდ პაციენტების გარკვეული ქვეჯგუფისთვის შეიძლება იყოს გამოსადეგი. შესაბამისად, აუცილებელია მკურნალმა ექიმმა გაითვალისწინოს სხვა ფაქტორებიც და დარწმუნდეს, რომ ტესტირების შესახებ გადაწყვეტილება გამართლებულია [9,10].

ეს განსაკუთრებით საყურადღებოა, რადგან ხშირად თრომბოფილის ტესტის შედეგების მიუხედავად, პაციენტების კლინიკური მართვა არ იცვლება.

თრომბოფილის პჯრ კვლევა შემდეგ ტესტებს შეიძლება მოიცავდეს:

1. ფაქტორი II (პროთრომბინი) G20210A
2. ფაქტორი V G1691A (ლეიდენი)
3. ფაქტორი V H1299R (ჰაპლოტიპი HR2)
4. მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზა (MTHFR) A1298C
5. მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზა (MTHFR) C677T
6. პლაზმინოგენ აქტივატორის ინჰიბიტორი ტიპი 1 (PAI-1) -675 4G/5G

ქვემოთ მოკლედ განხილულია თითოეული მათგანი.

### ფაქტორი II (პროთრომბინი) G20210A

მოცემული ტესტი კოაგულაციის ფაქტორ II-ის მაკოდირებელი გენის G20210A მუტაციის აღმოჩენის საშუალებას იძლევა.

პროთრომბინი (ფაქტორი II) თრომბინის პრეკურსორია. მისი მაკოდირებელი გენის G20210A მუტაცია პროთრომბინის მომატებულ დონესთან და შესაბამისად, თრომბების წარმოქმნის გაზრდილ რისკთან არის დაკავშირებული.

### ფაქტორი V G1691A (ლეიდენი)

ეს ტესტი კოაგულაციის ფაქტორ V-ის მაკოდირებელი გენის G1691A (ლეიდენი) მუტაციის აღმოჩენის საშუალებას იძლევა.

ფაქტორი V მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კოაგულაციის სისტემაში. ჩვეულებრივ, ფაქტორ V-ის ინაქტივაცია აქტივირებული ცილა C-ის (APC-ის) მიერ ხდება. მაგრამ ლეიდენის მუტაცია ფაქტორ V-ს უფრო რეზისტენტულს ხდის APC-ის მიერ ინაქტივაციის მიმართ, რაც თავის მხრივ თრომბოზის რისკს ზრდის. ცნობილია, რომ ფაქტორ V ლეიდენ მუტაციის მქონე ჰეტეროზიგოტურ პირებს ღრმა ვენების თრომბოზის მომატებული რისკი აღენიშნებათ. რისკი კიდევ უფრო მაღალია ამ მუტაციის მქონე ჰომოზიგოტურ მტარებლებში.

### ფაქტორი V H1299R (ჰაპლოტიპი HR2)

ეს ტესტი კოაგულაციის ფაქტორ V-ის მაკოდირებელი გენის H1299R (ჰაპლოტიპი HR2) მუტაციის აღმოჩენის საშუალებას იძლევა.

ფაქტორ V-ის გენის ჰაპლოტიპი HR2 მოიცავს H1299R პოლიმორფიზმს. აღნიშნული ჰაპლოტიპი თრომბოზის გაზრდილ რისკთან არის დაკავშირებული, განსაკუთრებით იმ პირებში, რომლებსაც ფაქტორ V ლეიდენის მუტაციაც აღენიშნებათ.

**მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზა (MTHFR) A1298C და**

**მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზა (MTHFR) C677T**

MTHFR A1298C-ის ტესტი მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზას (MTHFR) მავოდირებელი გენის A1298C მუტაციის აღმოჩენის საშუალებას იძლევა.

MTHFR C677T-ის ტესტი კი მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზას (MTHFR) მავოდირებელი გენის C677T მუტაციის აღმოჩენის საშუალებას იძლევა.

MTHFR (N5,N10-მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზა) აკატალიზებს 5,10-მეთილენტეტრაჰიდროფოლატის რედუქციას 5-მეთილტეტრაჰიდროფოლატად.

როგორც C677T მუტაცია, ასევე A1298C მუტაცია, დაკავშირებულნი არიან MTHFR-ის აქტივობის დაქვეითებასთან. ამის შედეგად, სისხლში ჰომოცისტეინის დონე იმატებს, რაც თავის მხრივ, შესაძლოა ხელს უწყობდეს სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებას.

**პლაზმინოგენ აქტივატორის ინჰიბიტორი ტიპი 1 (PAI-1) -675 4G/5G**

მოცემული ტესტი გამოიყენება -675 4G/5G პოლიმორფიზმის გენოტიპირებისთვის იმ გენში, რომელიც აკოდირებს პლაზმინოგენ აქტივატორის ინჰიბიტორს ტიპი 1-ს (PAI-1). PAI-1 ფიბრინოლიზური სისტემის ინჰიბიტორია და მისი მომატებული დონე თრომბოზის რისკის ზრდას უკავშირდება.

ავტორი: თორნიკე ბათავანი

თარიღი: 01.05.2022

**გამოყენებული წყაროები:**

- [1] Piazza G. Thrombophilia and Hypercoagulability. *Circulation* 2014;130:e9–10. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007665>.
- [2] PRITCHARD AM, HENDRIX PW, PAIDAS MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2016;59:487–97. <https://doi.org/10.1097/GRF.000000000000226>.
- [3] Liatsikos SA, Tsikouras P, Manav B, Csorba R, von Tempelhoff GF, Galazios G. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2016;17:45–50. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2016.15212>.
- [4] Montagnana M, Lippi G, Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. In: Favaloro EJ, Lippi G, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols*, New York, NY: Springer; 2017, p. 113–35. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1_9).
- [5] Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed* 2019;90:44–6. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i10-S.8758>.
- [6] Lim MY, Moll S. Thrombophilia. *Vasc Med* 2015;20:193–6. <https://doi.org/10.1177/1358863X15575769>.

- [7] MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ* 2014;349:g4387. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4387>.
- [8] Antithrombin. TestingCom 2021. <https://www.testing.com/tests/antithrombin/> (accessed May 1, 2022).
- [9] Ashraf N, Visweshwar N, Jaglal M, Sokol L, Laber D. Evolving paradigm in thrombophilia screening. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2019;30:249–52. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000809>.
- [10] Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither? *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:893–9. <https://doi.org/10.1177/1076029616683803>.