თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის
ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის მიმართულება

დავით თელია

კლინიკური ლექციების ციკლი

ტ რ ო მ ბ ო ც ი ტ უ ლ ი ჰ ე მ ო ს ტ ა ზ ი ს შ ე ფ ა ს ე ბ ა

თბილისი
2009 წ.

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის
ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის მიმართულება
დავით თელიას კლინიკური ლექციების ციკლი

თრომბოციტული ჰემოსტაზის შეფასება

ნაშრომი განკუთვნილია
უმაღლესი სამედიცინო სასწავლებლების
სტუდენტებისთვის, ალერგოლოგებისთვის,
თერაპევტებისთვის, პედიატრებისთვის, ოჯახისა და
ზოგადი პრაქტიკის მქონე ექიმებისთვის.

ნაშრომზე ყველა საავტორო უფლება ეკუთვნის დავით თელიას.
ავტორის ნებართვის გარეშე ნაშრომის სრული ან
ნაწილობრივი კოპირება და გავრცელება აკრძალულია.

თბილისი, 2009 წ.

თრომბოციტული ჰემოსტაზის შეფასება

თრომბოციტული ჰემოსტაზის დარღვევა უკავშირდება თრომბოციტების რაოდენობრივ და თვისობრივ ცვლილებებს, რომელთა შედეგადაც ვითარდება პეტექიები, პურპურა, მსუბუქი, ზომიერი ან ძლიერი სისხლდენა.

თრომბოციტების რაოდენობრივი ცვლილებები ვლინდება თრომბოციტოპენიით, თრომბოციტოზით, თრომბოციტემიით (რაც გამოწვეულია გრანულოციტური ლეიკემიით, მიელოიდური მეტაპლაზიით და ა.შ.).

თრომბოციტოპენიას საფუძვლად შეიძლება ედოს როგორც ამ უჯრედების **წარმოქმნის შემცირება,** ისე მათი **გაძლიერებული დაშლა, თრომბოციტების თვისებრივი დეფექტები კი მემკვიდრეობით, შეძენილ და მედიკამენტურ პათოლოგიურ მდგომარეობებს უკავშირდება.**

თრომბოციტების პათოლოგიურ ცვლილებათა გამო წარმოქმნილი პეტექიები და პურპურა მთელ სხეულზე სიმეტრიულად ვრცელდება. **ამით განსხვავდება ისინი სისხლძარღვების დაზიანებით გამოწვეული სისხლჩაქცევებისგან, რომლებიც, ჩვეულებისამებრ, ასიმეტრიულად არის განლაგებული უპირატესად ქვემო კიდურებზე** [1].

მემკვიდრეობითი დეფექტი შედარებით იშვიათია. ასეთ დეფექტებს შორის მნიშვნელოვანია თრომბოციტების ადჰეზიის დარღვევა, პირველადი და მეორეული აგრეგაციის დეფექტები და სხვა შედარებით იშვიათი იზოლირებული დეფექტები (ცხრილი №1).

<u>ცხრილი №1</u>
თრომბოციტების ფუნქციათა მემკვიდრეობითი დარღვევები (დეფექტები)

ადჰეზიის დეფექტები	სხვა სინდრომებთან დაკავშირებული
ბერნარ-სულიეს სინდრომი	ციკლოოქსიგენაზის დეფიციტი
პირველადი აგრეგაციის დეფექტები	თრომბოქსანის სინთეტაზის დეფიციტი
გლანცმანის თრომბასთენია	იშვიათი იზოლირებული დეფექტები
ესენციური ათრომბია	თრომბოციტული ფაქტორი 3-ის დეფიციტი
მეორეული აგრეგაციის დეფექტები	ფოსფატიდილინოზიტოლის დარღვევები
დეპონირების დარღვევები თრომბოციტებში	აფიბრინოგენემია
იზოლირებული დეფექტები	მძიმედ მიმდინარე ჰემოფილია

თრომბოციტების აგრეგაციის შეფასება

თრომბოციტების აგრეგაციის შესწავლის მიზნით ატარებენ ე.წ Born-ტესტს: თრომბოციტებით მდიდარ პლაზმას ათავსებენ აგრეგომეტრში და თვალით აფასებენ თრომბოციტების აგრეგაციას (ოპტიკური აგრეგომეტრია). აგრეგომეტრი წარმოადგენს სპექტროფოტომეტრს. მასში მოთავსებულ თრომბოციტებით მდიდარ პლაზმას ემატება აგრეგაციული აგენტები. თრომბოციტების აგრეგაციის შედეგად მიიღება დროსთან ასოცირებული მზარდი სინათლის მრუდი, რომელზეც შესაძლებელია აგრეგაციის პირველადი და მეორეული ტალღების გარჩევა [1-3]. სწორედ ამ მრუდს აფასებს მკვლევარი.

მთლიან სისხლში თრომბოციტების აგრეგაციის განსაზღვრისას პირობები უფრო მეტად უახლოვდება თრომბოციტების ფიზიოლოგიურ გარემოს, მაგრამ ასეთ შემთხვევაში ანტაგონისტების დამატების შემდეგ თრომბოციტები ავტომატურ მთვლელში უნდა დაითვალოს [4]. ავტომატური მთვლელის საშუალებით თრომბოციტების დეფექტის აღმოჩენა შესაძლებელია აგონისტების დამატებიდან ფიქსირებული პერიოდის შემდეგ. სამწუხაროდ, ამ მეთოდით მონოფაზური და ბიფაზური პასუხების გარჩევა შეუძლებელია.

იმპედანსური აგრეგომეტრი ორივე ხელსაწყოს საუკეთესო თვისებებს ითავსებს. ოპტიკურის მსგავსად, იმპედანსური აგრეგომეტრითაც შესაძლებელია აგრეგაციის მრუდის მიღება დროსთან მიმართებით. მისი უპირატესობაა თრომბოციტების გამოკვლევის შესაძლებლობა მთლიან სისხლში. ახალი აპარატები საშუალებას იძლევა, ლუმინესცენციის გზით განისაზღვროს ადენოზინტრიფოსფატის (ატფ) გამოყოფა. აგრეგაციული რეაგენტით ატფ-ის გამოყოფა იზომება ლუმი-აგრეგომეტრით, რომელიც ფოტომეტრიულთან ერთად ფლუორომეტრიული კამერითაც არის აღჭურვილი. შუქმნათი ლუციფერაზა (ატფ-აზა, 3,0 მგ/მლ) ატფ-ის გამოყოფის საპასუხოდ გამოიმუშავებს სინათლეს, რაც დროსთან მიმართებით მრუდით გამოისახება.

ჩვეულებრივ, შეისწავლება თრომბოციტების აგრეგაცია ადფ-ის (ადენოზინდიფოსფატი), ეპინეფრინის, თრომბინის, რისტოცეტინის, სეროტონინის, არაქიდონის მჟავას ან კოლაგენის საპასუხოდ. ეპინეფრინი, წესისამებრ, გამოიყენება ორი სხვადასხვაგვარი კონცენტრაციით: $2,5\times10^{-5}$ მოლი (მაღალი კონცენტრაცია) და $2,5\times10^{-6}$ მოლი (დაბალი კონცენტრაცია). ადფ-ც ორგვარი კონცენტრაციით გამოიყენება: $2,0\times10^{-5}$ მოლი (მაღალი კონცენტრაცია) და $2,0\times10^{-6}$ მოლი (დაბალი კონცენტრაცია). სხვა რეაგენტების საბოლოო კონცენტრაციები ასეთია: კოლაგენისა – 0,19 მგ/მლ, რისტოცეტინისა – 1,5 მგ/მლ, არაქიდონის მჟავასი – 0,5 მგ/მლ [1-3].

მონოფაზური მრუდები (“ყველა ან არც ერთი“) ადფ-ს, რისტოცეტინს, არაქიდონის მჟავასა და კოლაგენს ახასიათებს, ეპინეფრინის საპასუხოდ კი მიიღება ბიფაზური მრუდი. ადფ-ის საპასუხოდ განვითარებული თრომბოციტების აგრეგაცია უკუპროპორციულად უკავშირდება ჰემატოკრიტს, ხოლო თრომბოციტებისა და ლეიკოციტების რაოდენობის მიმართ პირდაპირპროპორციულ კავშირს ავლენს.

კოლაგენისთვის ტიპურია დაგვიანებული ფაზა [5]. რისტოცეტინის გამოყენებისას აღინიშნება ნორმალური აგრეგაცია, მაგრამ ატფ-აზის გამოყოფა სხვა რეაგენტების უმრავლესობის 35%-ს უტოლდება.

თრომბოციტების აქტივაციის დროს გამოიყოფა თრომბოციტების მრავალი ფაქტორი, რომელთა გამოყენებაც შესაძლებელია პრეთრომბოზული და თრომბოზული მდგომარეობების დიაგნოსტიკისთვის. თრომბოციტული ფაქტორი 4, β-თრომბოგლობულინი და A_2 თრომბოქსანი უშუალოდ თრომბოციტების აქტივაციისას გამოიყოფა, ხოლო B_2 თრომბოქსანი გამოთავისუფლდება ციკლოოქსიგენაზის მოქმედების პერიოდში, არაქიდონის მჟავას ზეგავლენით თრომბოციტების აქტივაციის დასრულების შემდეგ [6]. აღნიშნული ფაქტორების ოდენობა იზრდება თრომბოციტდამოკიდებული თრომბოზული მდგომარეობის, თრომბოზული ინსულტის, ღრმა ვენების თრომბოზის, ფილტვის არტერიის ემბოლიის, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტისა და არასტაბილური სტენოკარდიის დროს [7; 8]. ასპირინი და ანტითრომბოციტული მოქმედების სხვა პრეპარატები მათ გამოყოფას თრგუნავს.

თრომბოციტების აქტიური მოხმარების პარალელურად ხდება მათი გაძლიერებული წარმოქმნა, რის შედეგადაც იცვლება ამ უჯრედების ფორმა, კერძოდ, ჩნდება ახალგაზრდა და დიდი ზომის თრომბოციტები. ამ ცვლილებების დადგენა ადვილია ავტომატური აპარატის მეშვეობით, სადაც აღინიშნება თრომბოციტების საშუალო მოცულობის ზრდა [1-3].

ბერნარ-სულიეს სინდრომის (Bernard-Soulier syndrome) დროს გლიკოპროტეინ ლბ-IX-V კომპლექსი დეფექტურია. კლინიკურად ეს შესაძლოა გამოვლინდეს მძიმე სისხლდენით, თრომბოციტოპენიით და

მეტისმეტად დიდი ზომის თრომბოციტების გაჩენით. დამახასიათებელია რისტოცეტინისა და თრომბინის მიმართ აგრეგაციის დაქვეითება ან სრული უქონლობა, სხვა აგონისტების უმრავლესობის მიმართ კი საპასუხო რეაქციები უცვლელია [9]. თრომბოციტების აგრეგაციის ნორმალური პროფილის მიღება შესაძლებელია მხოლოდ თრომბინის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში [10]. ბერნარ-სულიეს სინდრომი შესაძლოა შეცდომით ვონ-ვილებრანდის დაავადებად იქნეს მიჩნეული. მათი დიფერენცირებისთვის გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს შედედების VIII ფაქტორის აქტივობას (ადჰეზიის ფაქტორი VII:C), ვონ-ვილებრანდის ფაქტორის ანტიგენისა (vWF:Ag) და რისტოცეტინის კოფაქტორის აქტივობის (vWF:RCo) შესწავლას. ვონ-ვილებრანდის დაავადებისგან განსხვავებით, ბერნარ-სულიეს სინდრომის დროს შედედების სისტემაში არსებული დეფექტის კორექცია ნორმალური პლაზმის დამატების გზით შეუძლებელია. ვონ-ვილებრანდის ფაქტორი და თრომბინი უკავშირდება გლიკოპროტეინ Ib-ს, რომელიც გლიკოპროტეინ Ib-IX-V კომპლექსის თრომბოციტული რეცეპტორის აუცილებელი კომპონენტია. ეს რეცეპტორი თრომბოციტების ადჰეზიაში მონაწილეობს და დეფექტურია ბერნარ-სულიეს სინდრომის დროს [9].

გლანცმანის თრომბასთენიას (Glanzmann thrombasthenia) ახასიათებს აგრეგაციის სრული უქონლობა ადფ-ის, თრომბინის, ეპინეფრინის, კოლაგენისა და არაქიდონის მჟავას მიმართ, ჩამოთვლილი აგონისტების საპასუხოდ ატფ-ის გამოყოფა კი ნორმალური ან დაქვეითებულია.

გლანცმანის თრომბასთენიისთვის ტიპურია აგრეგაციის სრული უქონლობა და ატფ-ის ნორმალური გამოყოფა არაქიდონის მჟავას საპასუხოდ. ასევე, აღსანიშნავია, რომ ამ დროს არ არსებობს გლიკოპროტეინ IIბ/IIIა რეცეპტორები, რომლებიც თრომბოციტების აქტივაციისთვის არის საჭირო [11].

მეორეული აგრეგაციის დარღვევები უფრო ხშირია, ვიდრე პირველადის დეფექტები. მათ შორის ყველაზე მეტად არის გავრცელებული ელემენტების დეპონირების დარღვევა თრომბოციტებში. ეს ის მდგომარეობაა, როდესაც თრომბოციტებში აღინიშნება ალფა და ბეტა გრანულების (ან ორივეს) უკმარისობა. ნორმაში ამ გრანულებში სხვადასხვა ნივთიერება გროვდება: ალფა გრანულებში – ფიბრინოგენი, ვილებრანდის ფაქტორი, ბეტაში – კალციუმი, სეროტონინი, ადენინის ნუკლეოტიდები და სხვა. დაავადებისთვის დამახასიათებელია ადვილად განვითარებადი სპონტანური სისხლჩაქცევები, სისხლდენა კანიდან და ლორწოვანი გარსებიდან, ჰემატურია და ეპისტაქსისი, პეტექიები კი უფრო მეტად თრომბოციტების პირველადი აგრეგაციის დარღვევისას ჩნდება. დეპონირების დარღვევის შემთხვევაში აღინიშნება აგრეგაციის პირველადი ტალღები, ხოლო მეორეული საპასუხო ტალღები ადფ-ისა და ეპინეფრინის მიმართ დამახასიათებელი არ არის. კოლაგენის მიმართ პასუხი საერთოდ არ არის გამოხატული, ხოლო რისტოცეტინის მიმართ ნორმალური პასუხი მიიღება [1-3]. დეპონირების დეფექტის დიაგნოსტიკის საუკეთესო საშუალებაა ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპია.

ციკლოოქსიგენაზისა და თრომბოქსანის სინთეზის მემკვიდრეობითი დეფიციტი იშვიათია და ასპირინისმაგვარ დეფექტს ჰგავს. ადფ-ისა და ეპინეფრინის მიმართ არ ვითარდება მეორეული ტალღა, ასევე, არ აღინიშნება პასუხი კოლაგენის მიმართ.

რუხი თრომბოციტების სინდრომის შემთხვევათა უმრავლესობაში, რომლებიც ალფა გრანულების ნაკლებობით არის გამოწვეული, თრომბოციტების აგრეგაცია და ატფ-ის გამოყოფა ყველა აგონისტის მიმართ დაქვეითებულია. მიუხედავად ამისა, P სელექტინის დეფიციტით მიმდინარე რუხი თრომბოციტების სინდრომის დროს ადფ-ისა და რისტოცეტინის საპასუხოდ ვითარდება ნორმალური აგრეგაციული პასუხი, ხოლო კოლაგენის მიმართ პასუხი საერთოდ არ აღინიშნება. თრომბოციტების რაოდენობა 1 მკლ-ში, ჩვეულებრივ, 100 000-200 000-ია, მათი ზომა კი 2,5-ჯერ აღემატება ნორმალურს [12]. P სელექტინის საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულები თრგუნავს რისტოცეტინის საპასუხო აგრეგაციას [13].

აცეტილსალიცილის მჟავასთან დაკავშირებული ცვლილებების აღმოჩენა შესაძლებელია თრომბოციტების ლუმიაგრეგაციის გამოყენებით. თრომბოციტოპათიების დროს, ისევე როგორც აცეტილსალიცილის მჟავათი მკურნალობისას, ირღვევა აგრეგაციის პროცესები და კოლაგენის, ეპინეფრინის, ადფ-ისა და არაქიდონის მჟავას საპასუხოდ ატფ-ის გამოყოფა. თრომბოციტების თანდაყოლილი დეფექტების აღმოჩენის მგრძნობელობა 80%-ს უტოლდება, აცეტილსალიცილის მჟავას მიღებისა კი – 100%-ს [14].

თრომბოციტების აგრეგაციის შესწავლით ქირურგიული ოპერაციის დროს სისხლდენის განვითარების ალბათობის განსაზღვრა შეუძლებელია [5]. გულის იშემიური დაავადებები, როგორც ჩანს, თრომბოციტების აგრეგაციულ თავისებურებებზე არ არის

დამოკიდებული [7]. მსგავსად ამისა, არტერიების პერიფერიული დაავადებების დროს არ შეისწავლება თრომბოციტების აქტივაციის მარკერები: თრომბოციტული ფაქტორი 4, პლაზმისა და თრომბოციტების β-თრომბოგლობულინი, შარდის 11-დეჰიდროთრომბოქსანი B_2. არ ხდება აგრეთვე თრომბოციტების აგრეგაციის შესწავლა [8].

ზემოთ ჩამოთვლილი დაავადებების დიაგნოსტიკისთვის სპეციალისტები გვთავაზობენ შემდეგ ტესტებს:

- VIII ფაქტორის აქტივობის შესწავლას;
- რეტიკულოციტების რაოდენობის განსაზღვრას;
- რისტოცეტინის კოფაქტორის ფუნქციის შესწავლას;
- ვონ-ვილებრანდის ფაქტორის ანტიგენის განსაზღვრას.

დისემინირებული სისხლძარღვშიგა შედედების (დსშ) სინდრომის შეფასება

თრომბოგენეზის დროს გამოთავისუფლებული ზოგიერთი დაშლის პროდუქტი შესანიშნავი მარკერია, რომლის საშუალებითაც თრომბოზული აქტივობის განსაზღვრა შეიძლება. პროთრომბინის დაშლის შედეგად მიიღება პროთრომბინის ფრაგმენტი 1.2 და თრომბინი. ეს უკანასკნელი შედედების კასკადის ერთ-ერთ აქტიურ კომპონენტს წარმოადგენს. თრომბინი შლის ფიბრინოგენს A ფიბრინოპეპტიდად და ფიბრინის მონომერად, რომელიც შემდეგ სპონტანურ პოლიმერიზაციას განიცდის. თრომბინი ინაქტივირდება ანტითრომბინ III-ის ზემოქმედებით, რომელიც თრომბინ-ანტითრომბინ III-ის კომპლექსის წარმოქმნას უზრუნველყოფს.

აქტიური ფიბრინის მიღების დროს იზრდება პროთრომბინის ფრაგმენტ 1.2-ის, თრომბინ-ანტითრომბინ III-ის კომპლექსის, A ფიბრინოპეპტიდისა და D დიმერის რაოდენობა.

როგორც ზემოთ აღინიშნა, Xa ფაქტორის ზემოქმედებით პროთრომბინის თრომბინად გარდაქმნის დროს წარმოიქმნება 1.2 ფრაგმენტი. ეს ფრაგმენტი თრომბინის ფორმირების მგრძნობიარე ინდიკატორია. თრომბინის ფორმირების დასრულების შემდეგ მას დაუკავშირდება ანტითრომბინ III. სისხლში ამ კომპლექსის (თრომბინ-ანტითრომბინ III-ის) არსებობა თრომბინის გაძლიერებულ წარმოქმნაზე მიუთითებს, A ფიბრინოპეპტიდი კი იმის მაჩვენებელია, რომ მომატებულია თრომბინის ოდენობა და ფიბრინოგენზე მისი ზემოქმედების შედეგად მიიღება თვითონ A ფიბრინოპეპტიდი. პლაზმინი ჯვარედინად დაკავშირებულ ფიბრინს ფიბრინის დეგრადაციის პროდუქტებად შლის. ეს პროდუქტებია XY, DD (D დიმერი), DDEE და DY. პლაზმინი შლის ფიბრინოგენსაც, რის შედეგადაც მიიღება არაჯვარედინდაკავშირებული ფიბრინოგენის დეგრადაციის პროდუქტები, მათ შორის – X, Y, D და E [15; 16].

ინფექციების, ტრავმის, სამეანო გართულებების, ავთვისებიანი დაავადებებისა და ანთებითი პროცესების დროს შესაძლოა განვითარდეს მასიური ჰემოსტაზური დარღვევა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია სისხლძარღვშიგა შედედების პროცესების მოშლა და კოაგულაციური ფაქტორების ისეთი ჭარბი მოხმარება, რომ გამოფიტული პლაზმა კარგავს ჰემოსტაზის უნარს.

დისემინირებული სისხლძარღვშიგა შედედების დროს პლაზმა, ფაქტობრივად, შრატად იქცევა. საწყისი ფაზისთვის დამახასიათებელია ჰიპერკოაგულაცია და თრომბოზები, განსაკუთრებით – სტაზის შემთხვევაში. თრომბოზისა და სისხლდენის თანაარსებობისას დიდია დაინვალიდებისა და ლეტალობის ალბათობა.

დისემინირებული სისხლძარღვშიგა შედედების ტიპური ლაბორატორიული ნიშანია კოაგულაციური ფაქტორების დეფიციტი. ვითარდება თრომბოციტოპენია, ჰიპოფიბრინოგენემია ან აფიბრინოგენემია. თრომბინ-ანტითრომბინ III-ის, 1.2 ფრაგმენტისა და D დიმერის მაღალი კონცენტრაცია თრომბოზის მიმდინარეობის მაჩვენებელია [17; 18], თრომბოლიზისზე კი მეტყველებს ფიბრინოგენის დეგრადაციის ისეთი პროდუქტების აღმოჩენა, როგორიც არის, მაგალითად, ხსნადი ფიბრინის მონომერი და პლაზმინ-α-2-ანტიპლაზმინის კომპლექსის მომატებული რაოდენობა [19; 20]. I, II, V, VIII : C, XIII ფაქტორები, ანტითრომბინ III და თრომბოციტები დისემინირებული სისხლძარღვშიგა შედედების სინდრომის დროს სწრაფად მოიხმარება, VII, IX, X და XI ფაქტორები კი შესამჩნევ ცვლილებებს არ განიცდის. ფიბრინის დეგრადაციის პროდუქტების რაოდენობის მომატება (ჩვეულებრივ, 25 მგ/მლ) ფიბრინოლიზზე მეტყველებს, რაც დსშ-ისთვის ტიპურია. ამდენად, ფიბრინის დეგრადაციის პროდუქტების არარსებობა დსშ-ს გამორიცხავს, თუმცა უნდა გავითვალისწინოთ, რომ იშვიათად ეს სინდრომი ფიბ-

რინის დეგრადაციის პროდუქტების უცვლელი კონცენტრაციის ფონზეც მიმდინარეობს. დსშ-ის დროს აღნიშნულ პროდუქტებზე ჩატარებული ანალიზის უარყოფითი პასუხი შესაძლოა იმით იყოს განპირობებული, რომ ანალიზი ნაკლებად მგრძნობიარეა მცირე ზომის ფრაგმენტების (D და E) მიმართ ან შედარებით დიდი ფრაგმენტები (X და Y) უკვე მოხმარდა თრომბოგენეზს თრომბინის დამატების შედეგად.

D დიმერი ჯვარედინდაკავშირებული ფიბრინის დეგრადაციის პროდუქტია. ის ფიბრინოგენისგან არ წარმოიქმნება და ფიბრინის დაგროვებით მიმდინარე კოაგულაციის მაჩვენებელია. ამ ფაქტორების კონცენტრაციის ცვლილებები არ შეესაბამება დსშ-ის სიმძიმის ხარისხს. დსშ-ის განვითარების შემდეგ გადარჩენილი და გარდაცვლილი ავადმყოფების სისხლში ხსნადი ფიბრინის მონომერის, თრომბინ-ანტითრომბინ III-ის, პლაზმინ-α-2-ანტიპლაზმინის კომპლექსისა და D დიმერის კონცენტრაცია ერთმანეთისგან უმნიშვნელოდ განსხვავდება [21; 22]. ამასთანავე, აღსანიშნავია, რომ ჩამოყალიბებული დსშ-ის დროს პლაზმაში ხსნადი ფიბრინის მონომერის კონცენტრაცია ბევრად უფრო მაღალია, ვიდრე პრე-დსშ-ის დროს. თავის მხრივ, პრე-დსშ-ის დროს მისი მნიშვნელობა აღემატება იმ ავადმყოფების ხსნადი ფიბრინის მონომერის კონცენტრაციას, რომლებსაც დსშ არ აღენიშნებათ. გაბექსატის მეზილატით მკურნალობის შედეგად ხსნადი ფიბრინის მონომერის კონცენტრაციის დაქვეითება დაავადების სასიკეთო დასასრულის მაუწყებელია, ხოლო თუ აღნიშნული მკურნალობა უშედეგო აღმოჩნდა, პროგნოზი ნაკლებად საიმედოა.

ხსნადი ფიბრინის მონომერის კონცენტრაცია დსშ-ის მიმდინარეობაზე არ არის დამოკიდებული [21]. ჯანმრთელ პირებში მისი კონცენტრაციაა 5,9+/–1,4 მკგ/მლ, დსშ-ის დროს – 363+/–314 მკგ/მლ, ხოლო პრე-დსშ-ის დროს – 181+/–132 მკგ/მლ [21].

დსშ-ისთვის დამახასიათებელია პლაზმის თრომბომოდულინის დონის მომატება. მისი მაჩვენებელი განსაკუთრებით მაღალია გარდაცვლილებში [20].

ჰეპარინოთერაპიის დაწყების შემდეგ 1.2 ფრაგმენტის კონცენტრაცია მკვეთრად მცირდება და დაბალი რჩება ორალური ანტიკოაგულანტებით მკურნალობის პერიოდში. ორალური ანტიკოაგულანტებით მკურნალობის სტაბილურ ფაზაში INR-სა და 1.2 ფრაგმენტის კონცენტრაციას შორის არსებობს უკუპროპორციული კავშირი [23].

დსშ-ის ჰეპარინით მკურნალობის კონტროლი aPTT-ის მეშვეობით ხორციელდება. უნდა შენარჩუნდეს მისი ისეთი კონცენტრაცია, რომელიც საწყის მნიშვნელობას 1,5-ჯერ აღემატება. თუ მდგომარეობა არ გაუმჯობესდა ან ფიბრინის (ფიბრინოგენის) დეგრადაციის პროდუქტების დონე მაღალი დარჩა, ჰეპარინის დოზა შეიძლება გაიზარდოს. α-2-ანტიპლაზმინის კონცენტრაციის 50%-ით დაქვეითება დსშ-ის ფიბრინოლიზურ კომპონენტზე მიუთითებს. ასეთ დროს უნდა დაისვას მკურნალობაში ფიბრინოლიზური პრეპარატების ჩართვის საკითხი.

ჰეპარინის გამოყენებიდან 6 საათის შემდეგ საგრძნობლად იკლებს A ფიბრინოპეპტიდის დონე. მისი მნიშვნელობა დაბალია, როდესაც aPTT-ის საწყის მაჩვენებელს 1,5-ჯერ აღემატება. ჰეპარინოთერაპიის შეწყვეტისა და ასპირინის დანიშვნის შემთხვევაში იმატებს A ფიბრინოპეპტიდისა და თრომბინ-ანტითრომბინ III-ის კონცენტრაცია [25].

დსშ სინდრომის დიაგნოსტიკისთვის სპეციალისტები გვთავაზობენ შემდეგ ტესტებს:

- α-2-ანტიპლაზმინი;
- ფიბრინოლიზის დეგრადაციის პროდუქტები;
- პროთრომბინის ფრაგმენტი 1.2;
- თრომბინის დრო.

თრომბოზების შეფასება ლაბორატორიული ანალიზების საფუძველზე

ვენური თრომბოზი და თრომბოემბოლია გარეგანი, შეძენილი და მემკვიდრეობითი რისკფაქტორების კომბინირებული მოქმედების შედეგია. ის ინვალიდიზაციისა და ლეტალობის ერთ-ერთი წამყვანი მიზეზია. 100 000-დან ერთ ბავშვს ყოველწლიურად აღენიშნება ვენური თრომბოზი. ასაკთან ერთად ეს მაჩვენებელი იზრდება და ხანდაზმულ პირებში 1:100-ს შეადგენს. შემთხვევათა 30-40% სპონტანურია. ვენური თრომბოზებისთვის დამახასიათებელი ჰიპერკოაგულაციური მდგომარეობა მემკვიდრეობითიც შეიძლება იყოს და შეძენილიც [26]. ხშირია გენეტიკური და შეძენილი მიზეზების თანხვედრა.

მემკვიდრეობითი თრომბოფილია ანუ მემკვიდრეობითი თრომბოზული დაავადება სხვადასხვა ცნობილ მექანიზმს უკავშირდება [26]. თრომბინის ინაქ-

ტივაციისა და კოლტის წარმოქმნის საწინააღმდეგოდ არის მიმართული ხუთი უმთავრესი ანტიკოაგულანტის მოქმედება: ანტითრომბინ III უშუალოდ ანეიტრალებს თრომბინს, პროტეინი C უზრუნველყოფს გააქტიურებული Va და VIIIa ფაქტორების ინაქტივაციას, პროტეინი S პროტეინ C-ს კოფაქტორია, თრომბომოდულინი განაპირობებს პროტეინ C-ს აქტივაციას თრომბინის მეშვეობით, ხოლო ქსოვილოვანი ფაქტორის ინჰიბიტორი ანეიტრალებს კოაგულაციის საწყის (გამშვებ) კომპონენტებს. პროტეინ C-ს, პროტეინ S-ის და ანტითრომბინ III-ის მუტაციის შედეგად შესაბამისი ალელები გადადის არაფუნქციურ მდგომარეობაში, რის გამოც პლაზმაში მცირდება შედედების ინჰიბიტორების კონცენტრაცია. ხსნებული ანტიკოაგულაციური ფაქტორების დეფიციტის დროს თრომბოზების რისკი 10-ჯერ უფრო მაღალია, თუმცა მათი დეფიციტი იშვიათად (0,02-0,2%) გვხვდება.

მართალია, გენების ფუნქციური მუტაციები თრომბოზების შედარებით სუსტი რისკფაქტორია (მათ ფონზე თრომბოზების განვითარების ალბათობა 2-5-ჯერ იმატებს), მაგრამ ეს ცვლილებები მოსახლეობაში უფრო ფართოდ (2-10%-ში) არის გავრცელებული [27]. ერთ-ერთი მათგანია ლეიდენის V ფაქტორის მუტაცია, (FII) G20210A პროთრომბინის მუტაცია და VIII, IX და XI პროკოაგულაციური ფაქტორების კონცენტრაციის მომატება, რომელთა მემკვიდრეობითი ბუნება გაურკვეველია. ლეიდენის V ფაქტორის მუტაციის შედეგად ვითარდება გააქტიურებული C პროტეინის მემკვიდრეობითი რეზისტენტობა, რაც თრომბოფილიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მიზეზია. 3´ არატრანსლაციურ უბანში (FII) G20210A პროთრომბინის მუტაცია განაპირობებს პროთრომბინის კონცენტრაციის მომატებას, რის შედეგადაც იზრდება ვენური თრომბოზის განვითარების რისკი (ცხრილი №1). პროკოაგულაციური (V, II, VIII და ვონ-ვილებრანდის ფაქტორები) და ანტიკოაგულაციური ფაქტორების (S პროტეინი, C პროტეინი, ანტითრომბინ III, Z პროტეინი და პროტეინ Z-ის ინჰიბიტორი) კონცენტრაციები უმთავრესად გენეტიკურად არის დეტერმინირებული [27].

მემკვიდრეობითი თრომბოზული დაავადების ლაბორატორიული კვლევა უტარდებათ მხოლოდ შესაბამისი ანამნეზის მქონე პაციენტებს და არა თრომბოზის ნებისმიერი კლინიკური გამოვლინების მქონე პირებს. უნდა გამოირიცხოს თრომბოზის გამომწვევი შეძენილი ფაქტორები: ავთვისებიანი და მიელოპროლიფერაციული დაავადებები, ხანგრძლივი იმობილიზაცია, ანატომიური დეფექტები, ორსულობა, ორალური კონტრაცეპტივების მიღება და ქირურგიული ოპერაციები.

მემკვიდრეობით თრომბოზულ დაავადებაზე მეტყველებს ვენური თრომბოემბოლიის შემთხვევები 45 წლამდე ასაკში, მორეციდივე თრომბოზული დაავადება (Recurrent thrombotic disease) და ვენური თრომბოემბოლიზმის ოჯახური ანამნეზი [26]. განმეორებითი ვენური თრომბოზი უფრო ხშირად გვხვდება მამაკაცებში, ხანდაზმულ პირებში, ასევე – იმობილიზაციისა და ავთვისებიანი დაავადებების დროს. ასიდან ხუთ შემთხვევაში ის სასიკვდილოა. განმეორებითი თრომბოზი ხშირია ასევე პროტეინ C-ს, პროტეინ S-ის და ანტითრომბინ III-ის დეფიციტის პირობებში და შემთხვევათა 60-80%-ში ვითარდება, ამ ფაქტორების დეფიციტის არარსებობისას კი მორეციდივე თრომბოზული დაავადება მხოლოდ 6-10%-ში გვხვდება. განმეორებითი თრომბოზი აღინიშნება აგრეთვე ლეიდენის V ფაქტორის ჰომოზიგოტური მუტაციის ფონზე.

ამჟამად საკამათოა, იზრდება თუ არა განმეორებითი თრომბოემბოლიზმის სიხშირე ლეიდენის V ფაქტორისა და (FII) G20210A პროთრომბინის ჰეტეროზიგოტური მუტაციების დროს.

ჰიპერჰომოცისტეინემია და მასთან დაკავშირებული მეთილენის ტეტრაჰიდროფოლიუმის რედუქტაზის ფერმენტის თრომბოლაბილური ვარიანტული ფორმა მემკვიდრეობითი თრომბოზული დაავადების პოტენციური მიზეზია. განმეორებითი თრომბოზის რისკი იზრდება ასევე ჰომოცისტეინისა და VIII ფაქტორის პლაზმური კონცენტრაციის მომატების შემთხვევაში. ჰიპერჰომოცისტეინემიით დაავადებულებს მორეციდივე თრომბოზული დაავადება ასიდან დაახლოებით 75 შემთხვევაში აღენიშნებათ.

პროტეინ C-ს, პროტეინ S-ის და ანტითრომბინ III-ის დეფიციტის დროს, ლეიდენის V ფაქტორის ჰომოზიგოტური და ჰეტეროზიგოტური მუტაციისა და ჰიპერჰომოცისტეინემიის შემთხვევებისგან განსხვავებით, თრომბოზი შედარებით ახალგაზრდა ასაკში ვითარდება. კერძოდ, პაციენტების 50%-ს თრომბოზის პირველი შემთხვევა 40 წლამდე ასაკში უვ-

ლინდება, 85%-ს კი – 50 წლამდე ასაკში. თუ პირველი რიგის არანაკლებ ორი ნათესავი სიმპტომურია (ანამნეზში თრომბოზი აღენიშნება), 98%-ია ალბათობა, ავადმყოფის თრომბოზული მოვლენა მემკვიდრეობითი თრომბოზული დაავადება იყოს. ამასთანავე, უარყოფითი ოჯახური ანამნეზი მემკვიდრეობით თრომბოზულ დაავადებას არ გამორიცხავს.

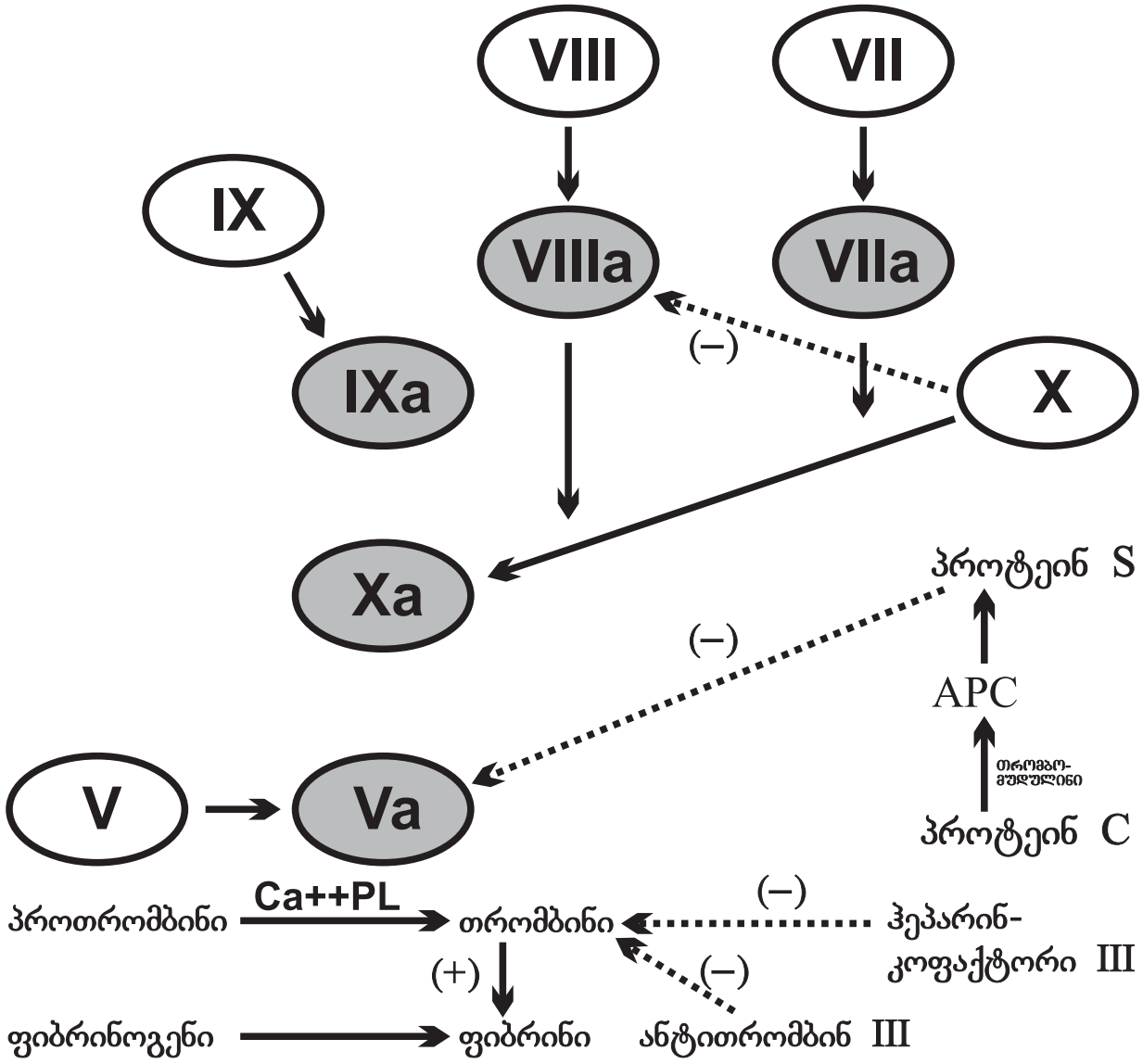
პროტეინ C-ს, პროტეინ S-ისა და ანტითრომბინ III-ის დეფიციტის დასადგენად ლაბორატორიული ანალიზების ჩატარება არ არის მიზანშეწონილი ორალური ანტიკოაგულაციური თერაპიის ფონზე. ანალიზების ჩატარებამდე სულ ცოტა ორი კვირით ადრე კუმარინები უნდა შეიცვალოს ჰეპარინით. ასევე არ არის რეკომენდებული ავადმყოფის გამოკვლევა უშუალოდ თრომბოზული მოვლენის შემდგომ პერიოდში, ვინაიდან ამ დროს ანტითრომბინ III-ისა და პროტეინ S-ის მოხმარების გამო მათი კონცენტრაცია შეუსაბამოდ დაბალი იქნება.

ჰიპერკოაგულაციის ყველაზე ხშირი მიზეზების გამორიცხვის შემდეგ, უწინარეს ყოვლისა, მოწოდებულია ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის სკრინინგი. როგორც პირველად, ისე მეორეულ ანტიფოსფოლიპიდურ სინდრომს ახასიათებს კარდიოვასკულური და ცერებროვასკულური არტერიული და ვენური თრომბოზები, ნევროლოგიური დარღვევები, განმეორებითი სპონტანური აბორტი და თრომბოციტოპენია მგლურას ანტიკოაგულანტების არსებობისა და/ან ანიონური ფოსფოლიპიდების საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულების (კარდიოლიპინის, ფოსფატიდილსერინის, b_2 გლიკოპროტეინის I-ის საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები) მომატებული კონცენტრაციის ფონზე [28]. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის სკრინინგისთვის მიზანშეწონილია ასევე დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების განსაზღვრა. ბავშვთა ასაკში ფოსფოლიპიდური აუტოანტისხეულები თრომბოზული მოვლენების შემთხვევათა მესამედსა და იდიოპათიური ცე-

ცხრილი №2

პროთრომბოგენული ფაქტორების შეფარდებითი რისკი თრომბოზების განვითარებაში

პირველადი პროთრომბოგენული ფაქტორები	პრევალენსი (სიხშირე)		თრომბოზების განვითარების რისკი	
	თრომბოზების მქონე პაციენტები (%)	ძირითადი მოსახლეობა (%)	შეფარდებითი რისკი	შედარებითი რისკი
C ცილის დეფიციტი	2.1	0.3	7.1	1.8
ანტითრომბინ III-ის დეფიციტი	1.1	0.2	5.6	0.9
S ცილის დეფიციტი	2.2	0.2	11.2	2.0
ჰიპერჰომოცისტეინემია	10	4.8	2.2	5.4
პროთრომბინის მომატება	6.2	2.3	2.8	4.0
ლეიდენის V ფაქტორი	20	4	6.0	16.7
VIII ფაქტორის მომატება	25	11	2.7	15.6
ჰიპერფიბრინოგენემია	15	8	2.0	7.4



<u>სურათი №1</u>
ბუნებრივი ანტითრომბოზული მექანიზმები

რებრული იშემიის შემთხვევათა ორ მესამედში აღინიშნება [29]. მემკვიდრეობითი თრომბოზული დაავადების ყველაზე ხშირი მიზეზების დასადგენად უნდა განისაზღვროს პროტეინ C-სა და პროტეინ S-ის აქტივობა, აგრეთვე – ლეიდენის V ფაქტორის გენოტიპი (გააქტიურებული პროტეინ C-ს გენეტიკური რეზისტენტულობის შემთხვევაში). პლაზმაში ჰომოცისტეინის კონცენტრაციის განსაზღვრა მარტივი ანალიზია და ჰიპერჰომოცისტეინემიის დასადგენად გამოიყენება. თუ ჰომოცისტეინის კონცენტრაცია მაღალია, ავადმყოფს უტარდება მეთილენის ტეტრაჰიდროფოლიუმის რედუქტაზის გენოტიპირება, რის საფუძველზეც შესაძლებელია თრომბოზების მემკვიდრეობითი მიზეზის გარკვევა. ანტითრომბინ III-ის დეფიციტი მემკვიდრეობით თრომბოზულ დაავადებას იშვიათად იწვევს. ის მხოლოდ იმ შემთხვევაში განისაზღვრება, თუ სხვა ანალიზების შედეგები უარყოფითი აღმოჩნდა [30; 31].

სამეანო გართულებები და თრომბოზები ერთმანეთს მჭიდროდ უკავშირდება. პაციენტს, რომელსაც ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი აღენიშნება, ანამნეზი დატვირთული აქვს მრავლობითი აბორტით. ისეთ სამეანო გართულებებს, როგორიც არის მძიმედ მიმდინარე ეკლამფსია, პლაცენტის ნაადრევი აცლა, ნაყოფის ზრდაში ჩამორჩენა და მკვდრადშობადობა, თან ახლავს მეთილენის ტეტრაჰიდროფოლიუმის რედუქ-

ტაზის, ლეიდენის V ფაქტორისა და (FII) G20210A პროთრომბინის მუტაციები, აგრეთვე – პროტეინ C-ს, პროტეინ S-ისა და ანტითრომბინ III-ის დეფიციტი [7]. ლეიდენის V ფაქტორის (R506Q), მეთილენის ტეტრაჰიდროფოლიუმის რედუქტაზისა (C677T და A1298C) და (FII) G20210A პროთრომბინის მუტაციები აღმოაჩნდა იმ ქალების 52%-ს, რომლებსაც დედისა და ნაყოფის სისხლის მიმოქცევის მოშლა აქვთ გამოხატული [7]. აქედან შეიძლება დავასკვნათ, რომ ფაქტორები, რომლებიც თრომბოზების განვითარების რისკს ზრდის, განმეორებითი აბორტის პათოგენეზშიც უნდა მონაწილეობდეს [33]. თუ ქალს ანამნეზში აღენიშნება ვენური თრომბოემბოლიზმი ან რამდენიმე აბორტი, მას ორსულობის ადრეულ ეტაპზე უნდა ჩაუტარდეს თრომბოზის სკრინინგული ანალიზი, ვინაიდან, არსებული მონაცემების თანახმად, პროფილაქტიკური ჰეპარინოთერაპია ასეთ შემთხვევებში შედეგიანია [33].

ლეიდენის V ფაქტორის ფონზე ორალური კონტრაცეპტივები ზრდის თრომბოზის განვითარების რისკს [34], რის გამოც, ზოგიერთი ავტორის აზრით, ორალური კონტრაცეპტივების დანიშვნამდე სასურველია ამ მუტაციის სკრინინგი.

მართალია, არტერიული და ვენური თრომბოზების რისკფაქტორები ერთმანეთისგან განსხვავდება, მაგრამ მათთვის საერთოა ფიბრინის ფორმირების პროცესი, რომელიც ორივე შემთხვევაში შედედების საბოლოო ეტაპს წარმოადგენს. თრომბოზების გენეტიკური კონტროლი ორი სხვადასხვა მექანიზმით ხორციელდება. ესენია: კოაგულაციური ფაქტორების კონცენტრაციის გენეტიკურად პირობადებული მომატება და გენეტიკურად პირობადებული პროთრომბული სტატუსი (მდგომარეობა). ამ უკანასკნელს შედედების სისტემის გააქტიურება და თრომბინის პროდუქციის განსაზღვრული დონე ახასიათებს [27; 35]. პროთრომბული სტატუსი მაღალია იმ პირებს შორის, რომლებსაც კორონარული არტერიებისა და სხვა თრომბოზული დაავადებების განვითარების მაღალი რისკი აქვთ [35], პროთრომბოზული სტატუსი კი მდგომარეობაა, როდესაც გამოხატულია შედედებისა და ფიბრინოლიზური სისტემების გააქტიურება. ეს სტატუსი დიდწილად გენეტიკური ფაქტორებით არის დეტერმინირებული [35]. თრომბოზებისადმი მიდრეკილების დასადგენად უნდა განისაზღვროს პროთრომბოზული სტატუსის ისეთი მარკერების პლაზმური კონცენტრაცია, როგორიც არის 1+2 პროთრომბინის ფრაგმენტები, თრომბინ-ანტითრომბინის კომპლექსი და D დიმერი.

■

ლიტერატურა:

1. Fuse I., Disorders of platelet function. Crit Rev Oncol Hematol 1996; 22:1-25
2. Bick R.L., Platelet function defects: A clinical review. Sem Thromb Hemost 1992;18:167-85
3. Bick R.L., Laboratory evaluation of platelet dysfunction. Clinics Lab Med 1995;15:1-38
4. Narjes H., Muller TH, Weisenberger H, Guth B, Brickl R. Inhibition of platelet aggregation as a surrogate marker. J Clin Pharmacol 1997;37:59S-64S
5. Kabakibi A., Vamvakas EC, Cannistraro PA, Szczepiorkowski ZM, Laposata M. Collagen-induced whole blood platelet aggregation in patients undergoing surgical procedures associated with minimal to moderate blood loss. Am J Clin Pathol 1998;109:392-8
6. Fareed J., Hoppensteadt DA, Leya F, Iqbal O, Wolf H, Bick R. Useful laboratory tests for studying thrombogenesis in acute cardiac syndromes. Clin Chem 1998;44:1845-53
7. Meade T.W., Cooper J.A., Miller G.J., Platelet counts and aggregation measures in the incidence of ischaemic heart disease (IHD). Thromb Haemost 1997;78:926-9
8. Gresele P., Catalano M., Glammarresi C., Volpato R. et al. Platelet activation markers in patients with peripheral arterial disease: a prospective comparison of different platelet function tests. Thromb Haemost 1997;78:1434-7
9. Lopez J.A., Andrews R.K., Afshar-Karghan V., Berndt M.C., Bernard-Soulier Syndrome. Blood 1998;91:4397-418
10. McNicol A., Sutherland M., Zou R., Drouin J., Defective thrombin-induced calcium changes and aggregation of Bernard-Soulier platelets are not associated with deficient moderate-affinity receptors. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:628-32
11. Scott J.P. 3rd, Scott J.P. 2nd, Chao Y.L., Newman J.P., Ward C.M., A frameshift mutation at Gly975 in the transmembrane domain of GP IIb prevents GPIIb-IIIa expression—analysis of two novel mutations in a kindred with type I glanzmann thrombasthenia. Thromb Haemost 1998;80:546-50

12. Mazurov A.V., Vinogradov D.V., Khaspekova S.G., Krushinsky A.V., Gerdeva L.V., Vasiliev S.A., Deficiency of P-selectin in a patient with grey platelet syndrome. Eur J Haematol 1996;57:38-41

13. Boukerche H., Ruchaud-Sparagano M.H., Rouen C., Brochier J., Kaplan C., McGregor J.L., A monoclonal antibody directed against a granule membrane glycoprotein (GMP-140/PDGEM, P-selectin, CD62P) inhibits ristocetin-induced platelet aggregation. Br J Haematol 1996;92:442-51

14. Nugent D.J., PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction. Semin Thromb Hemost 1998;24:195-202

15. Lijnen H.R., Collen D., Mechanisms of physiological fibrinolysis. Baill Clin Haematol 1995;8:277-290

16. Fareed J., Hoppensteadt D.A., Leya F., Iqbal O., Wolf H., Bick R., Useful laboratory tests for studying thrombogenesis in acute cardiac syndromes. Clin Chem 1998;44:1845-53

17. Penner J.A., Disseminated intravascular coagulation in patients with multiple organ failure of non-septic origin. Semin Thromb Hemost 1998;24:45-52

18. Takahashi H., Wada K., Niwano H., Shibata A., Comparison of prothrombin fragment 1 + 2 with thrombin-antithrombin III complex in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. Blood Coagulation Fibrinolysis 1992;3:813-8

19. Pfitzner S.A., Dempfle C-E., Matsuda M., Heene D.L., Fibrin detected in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation by fibrin-specific antibodies consists primarily of high molecular weight factor XIIIa-crosslinked and plasmin-modified complexes partially containing fibrinopeptide A. Thromb Haemost 1997;78:1069-78

20. Wada H., Mori Y., Simura M., Hiyoyama K. et al. Poor outcome in disseminated intravascular coagulation or thrombotic thrombocytopenic purpura patients with severe vascular endothelial cell injuries. Am J Hematol 1998;58:189-94

21. Wada H., Wakita Y., Nakase T., Shimura M. et al. Increased plasma-soluble fibrin monomer levels in patients with disseminated intravascular coagulation. Am J Hematol 1996;51:255-60

22. Okajima K., Uchiba M., Murakami K., Okabe H., Takatsuki K., Determination of plasma soluble fibrin using a new ELISA method in patient with disseminated intravascular coagulation

23. Bruhn H.D., Conard J., Mannucci M., Monteagudo J. et al. Multicentric evaluation of a new assay for prothrombin fragment F1 + 2 determination

24. Tripodi A., Cattaneo M., Molteni, Cesn B.M., Mannucci P.M., Changes of prothrombin fragment 1+2 (F 1+2) as a function of increasing intensity of oral anticoagulation : Considerations on the suitability of F 1+2 to monitor oral anticoagulant treatment. Thromb Haemost 1998;79:571-3

25. Mombelli G., Marchetti O., Haeberli A., Straub P.W., Effect of intravenous heparin infusion on thrombin-antithrombin complex and fibrinopeptide A in unstable angina. Am Heart J 1998;136:1106-13

26. Seligsohn U., Lubetsky A., Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 2001;344:1222-3

27. Rosendaal F.R., Bovill E.G., Heritability of clotting factors and the revival of the prothrombotic state. Lancet 2002;359:638-9

28. Alarcon-Segovia D., Cabral A.R., The anti-phospholipid antibody syndrome: clinical and serological aspects. Bailliere's Clin Rheumatol 2000;14:139-50

29. Ravelli A., Martini A., Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. Rheum Dis Clin N Am 1997;23:657-76

30. Laffan M., Tuddenham E., Assessing thrombotic risk. Br J Med 1998;317:520-1

31. Adcock D.M., Fink L., Marlar R.A., A laboratory approach to the evaluation of hereditary hypercoagulability. Am J Clin Pathol 1997;108:434-49

32. Kupferminc M.J., Eldor M., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999;340:9-13

33. McColl M.D., Walker I.D., Greer I.A., The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:756-66

34. Vandenbroucke J.P., Bloemenkamp K.W.M., Middeldorp S., et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. N Engl J Med 2001;344:1527-35

35. Ariens R.A.S., de Lange M., Snieder H. et al. Activation markers of coagulation and fibrinolysis in twins: heritability of the prethrombotic state. Lancet 2002;359:667-71