Медико-диагностична лаборатория ЦибаЛаб ЕООД
София 1330, бул."Акад. И. Е. Гешов" 2Е (Бизнес Център Сердика), тел. 0700 112 42,
www.cibalab.com, e-mail: office@cibalab.com

ЛАБОРАТОРИЯ CibaLab

Тромбофилия – лабораторна диагностика – ЧАСТ II

М. Боянова-Машкина – д.б.н., МДЛ Цибалаб ЕООД

1.Същност

Тромбофилиите представляват вродени или придобити състояния, които водят до предразположение на индивида към тромбоза.

2.Метод на изследване –полимеразна верижна реакция (PCR).

3. Информативно съдържания и клинично значение

Вродената тромбофилия се свързва с генетични рискови фактори, които са наследствени нарушения, засягащи коагулацията на кръвта. Има два типа вродена тромбофилия – тип I и тип II. Редките форми на вродена тромбофилия (с честота под 1%) се причиняват от дефицити на естествените антикоагуланти протеин С, протеин S и антитромбин. Те се класифицират като тип I и са по-тежки в сколонността им да предизивикат тромбоза.

Сравнително по-леки и поради това са класифицирани като тип II са генетичните дефекти, които водят до свръхактивност на фактори на кръвосъсирването; дефицит на естествени инхибитори на кръвосъсирването; недостатъчност на фибринолизата; метаболитни нарушения (напр. хиперхомоцистеинемия).

Показател	**Информативно съдържание:**
Factor V Leiden (FVL) (G1691A)	Най-често срещаният рисков фактор за генетично предразположение към венозна тромбоза с честота между 3 – 15 % сред бялото население. Свързва се с повишено ниво на тромбин в кръвта поради резистентност на молекулата на фактор V към протеолитично срязване от активирания протеин С (APC). Носителите на **FVL** са с повишен риск за развитие на дълбока венозна тромбоза и/или белодробен тромбоемболизъм. Хетерозиготните носители имат 4 – 8 пъти повишен риск за венозни тромбози. При хомозиготни индивиди по мутантния алел - рискът е повишен 80 – 100 пъти.
Фактор V Хаплотип R2 (FV HR2)	Носителството на **Фактор V HR2** алела се свързва с лека резистентност към APC и с относителен излишък на по-тромбогенната изоформа на Фактор V1 в плазмата. Клинично значение има при наличие едновременно с Factor V Leiden, като при това рискът за настъпване на тромбоза нараства три пъти в сравнение с носителството само на FVL.
Протромбин (фактор II) G20210A	Протромбин G20210A е с честота 0.7-4% сред бялото население. Среща се доста рядко в други етнически популации. За разлика от FVL, протромбин G20210A мутацията се свързва както с венозна, така и с артериална тромбоза. Тази мутация е широко разпространена сред пациентите с прояви на церебрална тромбоза (артериална или венозна) или с белодробен тромбоемболизъм. Хетерозиготните носители имат 3 до 6 пъти по-висок риск от тромботични прояви в сравнение с нормалната популация. Хомозиготните носители на мутантния алел G20210A са много редки.
Метилентетрахи-дрофолат редуктаза MTHFR C677T	MTHFR е ензим, който катализира превръщането на хомоцистеина в метионин. Различни мутации в този ген предизвикват промени в ензима, със или без хиперхомоцистеинемия, която се счита за един от основните независими рискови фактори за развитието на тромбофилия. Най-разпространената мутация е C677T, която води до термолабилна форма на ензима с понижаване на активността му. При хомозиготно носителство на **MTHFR C677T** се наблюдават два пъти по-високи нива на хомоцистеин. Хетерозиготните носители на MTHFR C677T нямат хиперхомоцистеинемия и клинична изява.
MTHFR A1298C	Друг често срещан молекулен дефект в гена за MTHFR е A1298C. Той засяга регулаторния, а не каталитичния домен на ензима. При самостоятелното носителство на този генетичен дефект не се наблюдава хиперхомоцистеинемия и съответно няма клинична изява. Клинично значение има комбинираното наличие и на двата генетични дефекта **MTHFR C677T** и **MTHFR A1298C.** Тези пациенти имат повишени плазмени концентрации на хомоцистеин и понижени плазмени нива на фолат. При жените носителки и на двете мутации, поради наличието на фолатен дефицит се наблюдават много често дефекти на невралната тръба, мъртви раждания и рецидивиращи спонтанни аборти.

Показател	Информативно съдържание:
Инхибитор на плазминогеновия активатор -1 PAI-1 4G/5G	PAI-1 е ключов елемент във фибринолитичната каскада. Полиморфизмът 4G/5G засяга регулаторния участък на гена за PAI-1 и води до повишена концентрация на инхибитора и съответно до понижена фибринолитична активност. Хомозиготните носители на мутантния генотип **4G/4G** имат с около 25 % повишено ниво на PAI-1 в сравнение с 5G/5G индивидите и съответно повишен риск за тромбози и сърдечносъдови заболявания (миокарден инфаркт и дълбока венозна тромбоза.), особено в комбинация с други рискови фактори за тромбоза. Хомозиготност по мутантния 4G алел на PAI-1 гена представлява сериозен риск за бременността с предразположение към преждевременно раждане, забавяне на растежа, спонтанен аборт и мъртво раждане, както и тежка прееклампсия и индуцирано от бременността високо кръвно налягане.
Factor XIII V34L	Аминокиселинната замяна на валин с левцин в позиция 34 (Val34Leu) на молекулата на Factor XIII води до по-малко стабилни съсиреци, които деградират по-бързо при фибринолизата и намалени нива на FXIIIA, налични за стабилизиране на съсирека. Съответно носителството на мутантния вариант **34L** има протективен ефект срещу настъпването на тромбоза сред бялото население.
Ендотелен **Протеин С рецептор** EPCR 4678G>C (A1) EPCR 4600A>G (A3)	EPCR повишава скоростта на активиране на протеин С (PC), като по този начин допринася за регулацията на образуване на тромбин чрез PC антикоагулантия път. Разтворима форма на този рецептор (sEPCR) е открита в плазмата. Тя запазва способността си да се свързва както с PC, така и с активирания PC (APC) и така блокира APC антикоагулантния път. Два полиморфизма в гена за EPCR имат влияние върху риска за настъпване на венозна тромбоза: - **хаплотип A3 (4600A>G)** – свързва се с високи нива на sEPCR, които намаляват ефективността на PC системата и предразполагат носителите на този хаплотип към венозна тромбоза. - **хаплотип A1 (4678G>C)** – свързва се с повишени нива на APC и с намален риск и дори с протективен ефект срещу венозни тромбози.

Така изброените генетични рискови фактори за тромбоза са относително често срещани, като не са редки случаите на комбинирано носителство на няколко от тях. Това многократно повишава риска от настъпването на тромбоза в сравнение с единичните случаи на някоя от мутациите. В лаборатория Цибалаб се предлагат:

Основен пакет	**Разширен пакет**
Мутация G1691A в гена за Factor V (**FVL**) Мутация G20210A в гена за Протромбин (**F II**) Мутация C677T и A1298C в гена за **MTHFR** Полиморфизъм в гена за инхибитора на плазминогеновия активатор – 1 (**PAI-1 4G/5G**)	Освен показателите от основния пакет включва още: Фактор V Хаплотип R2 (**FV HR2**) Фактор **XIII V34L** **EPCR** 4600A>G(A3)- ендотелен протеин С рецептор хаплотип А3 **EPCR** 4678G>C(A1)- ендотелен протеин С рецептор хаплотип А1

В голяма част от случаите носителството на вроден дефект предразполагащ към развитието на тромбоза остава асимптоматично до намесата на отключващ фактор, който да предизвика настъпването на тромботично събитие. Поради това извършването на оценка на индивидуалния тромботичен риск на дадения пациент чрез изследване за носителство на генетични фактори за предразположение към тромбоза е важно за разработване на адаптирана към риска индивидуализирана профилактика - медикаментозна по време на рискови ситуации (напр. хирургична намеса, бременност, обездвижване) или консултиране за модификация или избягване на конкретни рискови фактори (напр. повишено телесно тегло, обездвижване, орални контрацептиви, хормон-заместителна терапия).

4. Клинични индикации за провеждане на лабораторни изследвания

-Пациенти по-млади от 45 г., със спонтанна венозна тромбоза;
-Пациенти по-млади от 30 г., с артериална тромбоза;
-Необичайно място на тромбозата- вени на черния дроб, главата, мезентериума;
-Рецидивиращи тромбози;
-Фамилна анамнеза за повтарящи се тромбози;
-Възникване на тромбоза без ясно дефинирани провокиращи фактори;
-Усложнения на бременността (повтарящи се хабитуални аборти и/или мъртво раждане, тежка хипертония, прееклампсия, изоставане в развитието на плода, плацентарна абрупция и др.);
-Новородени с необяснена тромбоза;

5.Материал за изследване -пълна кръв с антикоагулант К2EDTA ;

Библиографска справка: **1/**Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors J *Thromb Haemost*. 2005 Aug;3(8):1611-7; **2/**Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis Semin Hematol. 2007 Apr;44(2):62-9.**3/**Callejón G, Mayor-Olea A, Jiménez AJ, Gaitán MJ, Palomares AR, Martínez F, Ruiz M, Reyes-Engel A.Genotypes of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as a cause of human spontaneous embryo loss.*Hum Reprod.* 2007 Dec;22(12):3249-54. **4/** Product manual CVD StripAssays, Viennalab Diagnostics

09.05.2017г. С пожелания за ползотворна съвместна дейност: (Д-р Д. Петкова – управител)