

TROMBOFILIYA GENLARI MUTATSIYALARI BO‘LGAN BEMORLARDA GEMOSTAZ BUZILISHINING KLINIK KO‘RINISHINI O‘RGANISH

Yusupova Oydin O‘ktam qizi

Toshkent Tibbiyot Akademiyasi

“Gematologiya va transfuziologiya” yo‘nalishi 1-bosqich magistranti,

E-mail: oydinyusupova46@gmail.com

Tel.: +998(97)930-87-98

Annotatsiya: Ushbu ishda trombofiliya bilan bog‘liq bo‘lgan genetik tasdiqlangan mutatsiyalarga ega bemorlarda gemostaz buzilishining klinik manzarasi xususiyatlari ko‘rib chiqilgan. F5 (Leyden mutatsiyasi) va F2 (protrombin G20210A) mutatsiyalarining uchrashish chastotasi, ularning venoz trombozlar, tromboemboliyalar va homiladorlik asoratlari rivojlanishidagi roli tahlil qilindi. Koagulogramma laboratoriya ko‘rsatkichlari va aniqlangan mutatsiyalar kontekstidagi o‘zgarishlar o‘rganildi. Ishda genetik omillarni erta aniqlash va individual yondashuv zarurligi alohida ta’kidlangan. O‘tkazilgan tahlil, trombofiliya bilan bog‘liq asoratlarning oldini olish va davolashda genetik testlarning ahamiyatini tasdiqlaydi. Tadqiqot natijalari diagnostika va davolash usullarini takomillashtirish uchun foydalanilishi mumkin.

Kalit so‘zlar: gemostaz, trombofiliya, Leyden mutatsiyasi, protrombin G20210A, genetik test, venoz tromboz, tromboemboliya, homiladorlik asoratlari, koagulogramma, individual terapiya.

I.Kirish

Tromofiliya bu qon tomir tizimida tromblarning yuqori darajada hosil bo‘lishiga olib keluvchi irsiy va orttirilgan holatlar guruhidir. Ushbu holat qon ivish jarayonini tartibga soluvchi genlardagi mutatsiyalar bilan bog‘liq bo‘lib, prokoagulyant va antikoagulyant mexanizmlar o‘rtasidagi muvozanatning buzilishiga olib keladi.

Tadqiqotning dolzarbligi trombofiliyaning keng tarqalganligi va bemorlarning sog‘lig‘iga bo‘lgan sezilarli ta’siri bilan izohlanadi. Tromofiliyaning klinik ko‘rinishlari simptomlarsiz kechishidan tortib, chuqur venalardagi tromboz, o‘pka arteriyasining tromboemboliyasi va ayollarda takroriy homiladorlikni yo‘qotish kabi og‘ir asoratlarga qadar farq qiladi. Ayniqsa, genetik asoslangan tromofiliya bilan bog‘liq gemostaz buzilishlarini o‘rganishga alohida e’tibor qaratiladi, chunki bu mexanizmlarni tushunish asoratlarning erta diagnostikasi, oldini olish va davolashda yordam berishi mumkin.

Ushbu ishning maqsadi trombofiliya genlarida mutatsiyalar mavjud bo‘lgan bemorlardagi gemostaz buzilishlarining klinik ko‘rinishlarini o‘rganish bo‘lib, bu ularni davolash va oldini olishning samarali yondashuvlarini ishlab chiqishga yordam beradi.

Gemosstaz tizimi qon ivish va uni to‘xtatuvchi mexanizmlar o‘rtasidagi muvozanatni saqlaydi. Ammo ichki yoki tashqi omillar ta’sirida bu muvozanat buzilishi mumkin. Irsiy trombofiliyada asosan qon ivishiga javob beruvchi genlar, fibrinoliz genlari va foliy kislotasi almashinuvini boshqaruvchi genlar ishtirok etadi.

Masalan, gomosistein darajasining oshishi qon tomirlarida aterosklerotik jarayonlar va trombozlar keltirib chiqarishi mumkin.

Muhim genetik o‘zgarishlar:

1. **F5 geni mutatsiyasi** (Leyden mutatsiyasi) qon ivish jarayonini kuchaytirib, tromb hosil bo‘lishini tezlashtiradi.
2. **F2 geni mutatsiyasi** (protrombin geni) bu gen orqali protrombin sintezi kuchayib, tromboz xavfi oshadi.
3. **FGB geni mutatsiyasi**, bu fibrinogen sintezini kuchaytirib, tromboz ehtimolini oshiradi.
4. **SERPINE1 geni mutatsiyasi** fibrinoliz tizimining faoliyatini pasaytiradi, bu esa qon tomirlarining trombozga moyilligini oshiradi.

Homilador ayollarda irsiy trombofiliya homila rivojlanishining buzilishi, homiladorlikning erta tugashi yoki asoratli kechishiga sabab bo‘lishi mumkin. Bundan tashqari, homiladorlik paytida qonning fiziologik ivish faollashuvi kuzatiladi, ammo trombofiliyasi bo‘lgan ayollarda bu jarayon patologik tus oladi.

Profilaktika va davolash: Trombofiliya tashxisi qo‘yilgach, shifokorlar trombozning oldini olish uchun turmush tarzini o‘zgartirishni, jismoniy faollikni me‘yorda ushlab turishni va zarur hollarda antikoagulyant dorilarni buyuradilar. Bundan tashqari, gomosistein darajasi oshgan bemorlarga foliy kislotasi va B6, B12 vitaminlari buyuriladi.

Tromboz rivojlanish xavfini kamaytirish uchun erta tashxis va individual yondashuv muhim ahamiyatga ega. Shu yo‘l bilan tomir asoratlarning oldini olish va bemorning sog‘lig‘ini yaxshilash mumkin.

Kompleks molekulyar-genetik tadqiqotlar trombofiliya xavfini aniqlashga yordam beradi. Genetik moyillikni oldindan bilib, yurak-qon tomir tizimi buzilishlarining rivojlanishini o‘z vaqtida profilaktika qilish mumkin.

Trombofiliya rivojlanishining xavf omillari:

- **Harakatsizlik:** Uzoq muddatli yotoq rejimi (3 kundan ortiq), immobilizatsiya yoki doimiy statik yuklamalar.
- **Gormonal preparatlar:** Estrogen saqlovchi peroral kontratseptivlar.
- **Ortiqcha vazn.**
- **Tromb emboliasining tarixda bo‘lishi.**
- **Markaziy vena kateteri qo‘yilishi.**
- **Dezidratsiya** (organizmning suvsizlanishi).
- **Jarrohlik aralashuvlari va jarohatlar.**
- **Tamaki chekish.**
- **Onkologik kasalliklar.**
- **Homiladorlik.**
- Yurak-qon tomir kasalliklari yoki boshqa xavfli o‘smalar.

Natijalarning ahamiyati

Tadqiqot natijasida muhim genetik markerlarning tahlili o'tkazilib, genetikning xulosasi tayyorlanadi. Bu:

- **Trombofiliya xavfini baholash.**
- **Tromboz va boshqa kasalliklarni prognoz qilish.**
- Profilaktika bo'yicha **optimal choralarni** aniqlash.
- Kasalliklarning klinik ko'rinishlarining sabablarini o'rganishga yordam beradi.

Tahlil natijalari shifokorga individual profilaktika va davolash usullarini tanlash imkonini beradi.

II. Metodologiya

Nasliy trombofiliya- bu genetik jihatdan tromblar hosil bo'lishiga moyillikni bildiradi. Ushbu holat, ayniqsa, qonni ivitish tizimidagi bir nechta genetik o'zgarishlar mavjud bo'lganda, erta bolalikda namoyon bo'lishi mumkin. Biroq, ko'pincha qonni yuqori ivitishga birgina mutatsiya sabab bo'ladi va bu laboratoriya diagnostikasi davomida tasodifan aniqlanadi.

Trombofiliyaning ikki asosiy turi mavjud: qon ivitish tizimiga bog'liq bo'lgan gematogen va boshqa omillar bilan bog'liq negematogen shakllar. Ilmiy ma'lumotlar ko'plab genetik omillar mavjudligini ko'rsatadi, ular ushbu holat rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Ulardan ba'zilari, masalan, V Leyden faktori mutatsiyasi, II prothrombin mutatsiyasi, shuningdek, C, S proteinlari va antitrombin tanqisligi aniq o'rganilgan. Ushbu o'zgarishlar qon ivitishni nazorat qilishdagi balansni buzadi va tromblar hosil bo'lishiga olib keladi.

Boshqa omillar, masalan, disfibrinogenemiya yoki gipergomositemiya, kamroq o'rganilgan va noaniq shakllariga kiradi. Ular molekulyar o'zgarishlar yoki toksik moddalarning yuqori konsentratsiyasi ko'rinishida namoyon bo'lib, tomirlarning shikastlanishi va tromblarning hosil bo'lish xavfini oshiradi.

Kamdan-kam uchraydigan sabablar, masalan, ivituvchi omillar polimorfizmi yoki trombomodulin genidagi nuqsonlar diagnostikani murakkablashtiradi va qo'shimcha tadqiqotlarni talab qiladi. Genetik o'zgarishlarning bunday xilma-xilligi trombofiliyani chuqurroq o'rganish, diagnostika aniqligini oshirish va davolash samaradorligini yaxshilash zarurligini ko'rsatadi.

Trombofiliya qon ivishining genetik yoki orttirilgan buzilishi bo'lib, organizmda tomirlarda qon quyqalari (tromblar) shakllanishi ehtimolini oshiradi. Bu holat genetik omillar ta'sirida yoki tashqi sharoitlar, masalan, uzoq muddat harakatsizlik, jarrohlik aralashuvlari yoki boshqa surunkali kasalliklar natijasida yuzaga kelishi mumkin. Trombofiliyaning rivojlanishida qon ivish tizimida muvozanatning buzilishi asosiy o'rin tutadi. Odatda bu muvozanat ivishni kuchaytiruvchi va uni to'xtatuvchi mexanizmlar o'rtasida kuzatiladi.

Bu kasallikning asosiy ko'rinishlari turli holatlarda namoyon bo'lishi mumkin. Masalan, yosh davrida yoki g'ayrioddiy joylarda (miya tomirlari, mezenterial tomirlar va boshqalar) trombozlar aniqlansa, bu trombofiliyaning borligini anglatadi. Bundan

tashqari, oilaviy tarixda o‘xshash holatlar mavjud bo‘lsa, bu irsiy xususiyatga ega ekanligini ko‘rsatishi mumkin.

Trombofiliyani aniqlash uchun laborator tahlillar muhim rol o‘ynaydi. Koagulogramma yordamida qon ivish tizimining funksional holati tekshiriladi. Shu bilan birga, genetik testlar irsiy buzilishlarni aniqlash uchun qo‘llaniladi. Ayniqsa, homiladorlik davrida bu tahlillar muhim ahamiyatga ega, chunki trombofiliya homiladorlik bilan bog‘liq asoratlarga olib kelishi mumkin. Homiladorlik paytida fiziologik jihatdan qon ivish faollashadi, ammo trombofiliya mavjud bo‘lganda bu jarayon patologik tus olishi ehtimoli yuqori.

Profilaktika choralari trombozlarning oldini olishga qaratilgan. Jismoniy faollikning saqlanishi, ortiqcha zo‘riqishlardan saqlanish va kompression kiyimlardan foydalanish muhimdir. Shifokor tomonidan belgilanadigan individual davolash choralari, jumladan, antikoagulyant dorilar qabul qilish, xavfni kamaytirishda asosiy rol o‘ynaydi.

Mazkur kasallikning erta aniqlanishi va samarali boshqaruvi kasallik oqibatlarini yumshatishda katta ahamiyatga ega. Profilaktika va to‘g‘ri davolash orqali bemorlarning hayot sifati sezilarli darajada yaxshilanishi mumkin.

Trombofiliyalar tasnifi

Trombofiliya qon ivish tizimida yuzaga keladigan patologik holat bo‘lib, tomir ichida tromblarning shakllanishiga moyillikning ortishi bilan tavsiflanadi. Ushbu holat gemostaz va gemoreologiyaning buzilishi bilan bog‘liq. Trombofiliyalarning tasnifi ularning kelib chiqish sabablariga asoslanadi va ular irsiy yoki orttirilgan xavf omillariga bo‘linadi. Bu tasnif shartli xarakterga ega, chunki ba‘zi hollarda irsiy va orttirilgan omillar birgalikda paydo bo‘lishi mumkin.

Irsiy trombofiliyalar

Irsiy trombofiliyalar genetik omillar bilan bog‘liq bo‘lib, ko‘pincha quyidagi holatlarni o‘z ichiga oladi:

- **Antitrombin (AT) yetishmovchiligi:** Bu gemostazning tabiiy antikoagulyantlari bo‘lgan antitrombin miqdorining kamayishi bilan kechadi.
- **C va S proteinlari yetishmovchiligi:** Ushbu oqsillar K vitaminiga bog‘liq bo‘lib, ularning yetishmovchiligi qon ivishining oshishiga olib keladi.
- **Leyden mutatsiyasi:** F5 genidagi nuqson bilan bog‘liq bo‘lib, qon ivish tizimida faoliyatning oshishi kuzatiladi.
- **G20210A protrombin geni mutatsiyasi:** Protrombin genida yuzaga keladigan bu mutatsiya trombozga moyillikni oshiradi.

Ushbu patologiyalar "klassik" irsiy trombofiliyalar deb ataladi va ular qatorida ko‘proq o‘rganilgan.

Orttirilgan trombofiliyalar

Orttirilgan trombofiliyalar tashqi yoki kasalliklarga bog‘liq omillar natijasida rivojlanadi. Bu holatlar quyidagilarni o‘z ichiga oladi:

- **Antifosfolipid sindromi:** Qon ivish tizimiga ta’sir qiluvchi autoimmun kasallik.
- **Saraton kasalliklari:** Onkologik jarayonlar natijasida tromboz xavfi ortadi.
- **Jigar yetishmovchiligi:** Bu holat gemostaz tizimidagi tabiiy antikoagulyantlarning pasayishiga olib keladi.

Diagnostika va testlash

Trombofiliyalarni aniqlash uchun quyidagi diagnostika usullari qo‘llaniladi:

1. **Genetik testlar:** Polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) yordamida genetik mutatsiyalar aniqlanadi, masalan, Leyden mutatsiyasi va G20210A protrombin geni mutatsiyasi.
2. **Immunologik va koagulyatsion tahlillar:** Antitrombin, C va S proteinlari darajalari va faolligini o‘lchash.
3. **DNK-chiplar:** Kam uchraydigan genetik o‘zgarishlarni aniqlashda ishlatiladi, lekin ular keng qo‘llanilmaydi.

Antikoagulyantlarning diagnostikaga ta’siri

Antikoagulyant terapiya (varfarin, geparin va boshqalar) vaqtida test natijalari noto‘g‘ri bo‘lishi mumkin. Masalan:

- **Varfarin** qabul qiluvchi bemorlarda C va S oqsillarining vitamin K ga bog‘liqligi sababli ularning darajasi kamayishi mumkin.
- **Geparin** esa antitrombin darajasini o‘zgartiradi.

Shu sababli, antikoagulyant qabul qilayotgan bemorlarda yoki trombozning o‘tkir davrida testlarni o‘tkazish tavsiya etilmaydi.

III. Natijalar

1-Jadval

Trombofiliya (TF) tasnifi

№	Nasliy trombofiliya	Genetik yoki orttirilgan	Orttirilgan
1	Leyden mutatsiyasi (faktor V geni)	Antitrombin defitsiti	Antifosfolipid sindromi
2	Polimorfizm G20210A (prothrombina geni)	Proteina C defitsiti	Mieloproliferativ kasalliklar
3	Padua mutatsiyasi (faktor IX geni)	Proteina S defitsiti	Paroksizmal kechki gemoglobinuriya
4	Mutatsiya V617F (JAK 2 geni)	V, VIII, IX, X, XI faktorlarining yuqori faolligi, IAP-1, ATIF	Onkologiya
5	Polimorfizm A1298C (MTHFR geni)	Disfibrinogenemiya	Nefrotik sindrom
6	Polimorfizm C10034T (gamma-zanjir fibrogeni)	Gipergomotsisteinemiya	Ichaklarning yallig‘lanishli kasalliklari

7	Polimorfizm Leu34Val (faktor XIII geni)	Plazminogen defitsiti	Behchet sindromi
8	Polimorfizmlar va boshqa genetik omillar: Endoteliya reseptori PrS Proteina Z Proteina Z-ga bog'liq proteaza inhibitori Trombomodulin Lipoprotein (a) ADAMTS13 Kalretikulin ATIF IPTF APF	IPTF defitsiti	Sistemik qizil qo'zg'alish (lupus)
9	Qon guruhining (0 bo'lmagan) turi	Villebranda faktori darajasi	Zastoy yurak yetishmovchiligi
		Trombositlardan kelib chiqqan mikrovezikulalar darajasining oshishi	Nafas yetishmovchiligi
		Endoteliotsitlardan kelib chiqqan mikrovezikulalar darajasining oshishi	Homiladorlik
		To'qima faktori yoki annexin V olib yuruvchi mikrovezikulalar darajasining oshishi	Semizlik
			Yoshi
			Uzoq muddatli immobilizatsiya
			Estrogenlar va GKS qabul qilish
			Ximioterapiya
			Antifosfolipid sindromi

Qisqartmalar: ADAMTS13 – trombospondin-1 gomologik domenli disintegrin va metalloproteinaza (von Villebrand omilini parchalovchi proteaz), JAK 2 – Yanus kinaz 2-turi, ACE – angiotensinga aylantiruvchi ferment, ATIF – trombin bilan faollashtirilgan fibrinoliz inhibitori, GCS – glyukokortikosteroidlar, PAI-1 – plazminogen faollashtiruvchi ingibitor 1-tur, IPTP – to'qima omil yo'li inhibitori, MTHFR – metilentetrahidrofolat reduktaza, PrS – protein C.

Gen mutatsiyalari bilan bog'liq trombofiliya bo'yicha bemorlarni gemostazni tekshirish, koagulatsiyaning yuqori darajasini aniqlash imkonini beradi, bu esa tromb hosil bo'lishi xavfini oshiradi. Bir nechta tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, pratrombin geni

G20210A mutatsiyasi va Leyden mutatsiyasi V faktorining gendi trombin ishlab chiqarishning ortishi bilan bog'liq bo'lib, venoz tromboembolizm (VTE) xavfini oshiradi.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, bu mutatsiyalarga ega bo'lgan bemorlarda koagulyatsiya faolligi yuqori bo'lib, bu antitrombinga qarshi chidamlilik va proteyin C yo'lini faollashtirishdagi buzilishlar bilan bog'liq. Masalan, bir ishda pratrombin mutatsiyasi gibrid shaklida 3,5% bemorlarda VTE mavjudligi aniqlangan, bu esa ushbu hodisalarga genetik moyillikni ko'rsatadi.

Bundan tashqari, kimyoterapiya olgan bemorlar orasida o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, trombofiliya genlari mutatsiyalari davolash davrida tromb hosil bo'lishi ehtimolini oshiradi, ayniqsa fibrinogen yoki pratrombin genida mutatsiyaga ega bo'lgan bemorlarda.

IV.Xulosa

Genetik mutatsiyalar bilan trombofiliya bo'lgan bemorlarda gemostaz bo'yicha yakuniy xulosa quyidagi nuqtalarni o'z ichiga oladi. Trombozlar va trombofiliya diagnostikasi va davolashda genetik mutatsiyalarni o'rganish juda muhim, chunki ular tromboz rivojlanishiga predispozitsiyaga olib kelishi mumkin. Masalan, V faktori genining Leyden mutatsiyasi va pratrobino genidagi G20210A polimorfizmi trombozlarning ko'payishiga olib kelishi mumkin. Biroq, ularning klinik ahamiyati ko'pincha cheklangan, chunki bu mutatsiyalarni aniqlash, o'zgarishlarni davolash strategiyasiga kiritish uchun yetarli asos bo'lmaydi.

Genetik testlarni qo'llashning afzalligi shundaki, ular bemorlarning merosxo'rlik predispozitsiyasini aniqlashga yordam beradi, bu esa trombozlarning mexanizmlarini yaxshiroq tushunishga imkon yaratadi. Biroq, ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, genetik testlar har doim ham davolash rejasini o'zgartirishga yordam bermaydi. Masalan, Leyden mutatsiyasi yoki pratrobin polimorfizmi aniqlangan bemorlarda, bu mutatsiyalarni aniqlash, venoz tromboembolizmning takrorlanish xavfini kamaytirish yoki antikoagulyant davolashni o'zgartirishga olib kelmasligi mumkin.

Bundan tashqari, ko'plab bemorlar trombozlar va tromboemboliyalar bilan birga genetik va orttirilgan omillarni ham o'z ichiga oladi. Masalan, yallig'lanish kasalliklari, onkologik kasalliklar va uzoq vaqt davomida immobilizatsiya yoki gormonal preparatlarni qabul qilish tromboz rivojlanish xavfini sezilarli darajada oshirishi mumkin.

Yangi avlod sekvenatsiya texnologiyalarining rivojlanishi, tromboz va gemorragik asoratlar bilan bog'liq yangi genetik variantlarni aniqlashga imkon beradi. Bu usullar yangi genetik belgilarning klinik ahamiyatini o'rganish va ulardan aniq davolashni qo'llash uchun yangi imkoniyatlar yaratadi. Biroq, bu sohada ko'proq tadqiqotlar talab etiladi, chunki yangi genetik markerlarning klinik ahamiyati va ular trombozlar bilan bog'liq kasalliklarni davolashdagi roli hali to'liq o'rganilmagan.

Shunday qilib, hozirgi kunda trombofiliya diagnostikasida genetik testlar, klinik tahlil va trombozlar rivojlanishi bilan bog'liq xavf omillarini hisobga olish muhimdir. Kelajakda diagnostika panelini kengaytirish va klinik tavsiyalarni aniqroq belgilash

trombozning oldini olish va davolash samaradorligini sezilarli darajada oshirishi mumkin.

V. Foydalanilgan adabiyotlar

1. Колуччи, Г. М. Риски и профилактика венозных тромбозов / Г. М. Колуччи, Н. С. Иванова // Вестник кардиологии. — 2020. — Т. 23, № 3. — С. 112-120.
2. Момот, А. П. Проблемы диагностики тромбофилии в клинической практике / А. П. Момот, В. П. Семёнов // Журнал клинической медицины. — 2015. — Т. 17, № 5. — С. 150-157.
3. Козак, П. М. Генетические тесты и их применение в терапии венозных тромбозов / П. М. Козак, А. А. Боровиков // Тромбоз и гемостаз. — 2019. — Т. 10, № 2. — С. 98-105.
4. Зотова И.В., Затейщиков Д.А. Наследственная тромбофилия и венозные тромбозы: правила тестирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3S):4024. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4024>
5. Королева А.А., Герасимов С.С., Кононец П.В., Любченко Л.Н. Оценка роли полиморфизмов генов системы гемостаза в развитии венозного тромбоза и тромбоза легочной артерии в периоперационном периоде у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 1. С. 55-62.