

დარეჯან კაპანაძე, ნიკოლოზ კინტრაია, თამარ გოგია  
 ლოგინობის ხანაში ADAMTS13-პროტეაზას ინჰიბიტორის ცირკულაციის ფონზე  
 განვითარებული თავის ტვინის სინუსების თრომბოზი (კლინიკური შემთხვევა)  
 ორსულობის და ჰემოსტაზის პათოლოგიის ცენტრი;  
 თსუ-ს მეანობა გინეკოლოგიის დეპარტამენტი; „ეკოსისტემა პინეო“

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2024.06.05>

*DAREJAN KAPANADZE, NIKOLOZ KINTRAIA, TAMAR GOGIA*

## THROMBOSIS OF THE BRAIN SINUSES DEVELOPED DUE TO CIRCULATION OF ADAMTS13- PROTEASE INHIBITOR DURING POSTPARTUM PERIOD (CLINICAL CASE)

Pregnancy and Hemostasis Pathology Center;  
 Tbilisi State Medical University OB/GYN Department; „Ecosystem Pineo“

### SUMMARY

ADAMTS13-protease defects have been reported to be the cause of cerebral stroke and myocardial infarction. A clinical case is discussed: the patient had a history of three stillbirths (at 28, 24 and 32 weeks of pregnancy). After the third stillbirth, on the 5th day of hospitalization developed thrombosis of the cerebral sinuses. 6 years after the thrombosis episode, the patient planned a pregnancy. As a result of the studies, increased ADAMTS13-protease inhibitor was revealed. Pregnancy occurred in 6 months. During the pregnancy patient took the anticoagulant and aspirin therapy under monitoring of the haemostasis system. At the 39 weeks planned caesarean section was born a healthy female new-born with a weight of 2100 gr, length of 49 cm. Anticoagulant therapy was continued during postpartum period. There was no recurrence of thrombotic complications.

**Keywords:** Thrombosis, brain sinuses, ADAMTS13-protease inhibitor, postpartum period

ბოლო ათწლეულების მანძილზე დიგნოსტიკური მედიცინის განვითარებამ შესაძლო გახადა იშვიათი ლოკალიზაციის თრომბოზების დიაგნოსტიკა. ყველასათვის ცნობილია, რომ თრომბოზის ერთ-ერთი გამომწვევი მიზეზი შექნილი და გენეტიკური თრომბოფილიაა. შექნილი თრომბოფილიის (ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი) პირობებში თრომბოზის განვითარების რისკი 4-14%-ს შეადგენს [10]. დადგენილია, რომ სხვადასხვა თრომბოფილიის პირობებში, იშვიათი ლოკალიზაციის თრომბოზები 50%-ში სპონტანურად ვითარდება. სხვა დანარჩენ შემთხვევებში მათი განვითარების მიზეზებია შექნილი ფაქტორები (ორსულობა, ორალური კონტრაცეპტივები, ანთებითი პროცესები და სხვ.) [6]. საყურადღებოა, რომ თრომბოფილიის მქონე პაციენტების 25%-ს ცხოვრებაში ერთხელ მაინც ემართებათ იშვიათი ლოკალიზაციის თრომბოზი (თავის ტვინის სინუსების თრომბოზი, ბადა-კიარის სინდრომი (ღვიძლის ვენების თრომბოზი), საკვერცხის ვენის თრომბოზი, მეზენტერიალური თრომბოზი, ელენთის ვენის თრომბოზი, ბადურას ვენების და არტერიების თრომბოზი, თირკმლის ვენის თრომბოზი, ზედა კიდურების ვენების თრომბოზი). აღნიშნული საკითხი სამედიცინო-გინეკოლოგიურ პრაქტიკაში სერიოზული პრობლემაა, რომელიც ხშირად ამოუცნობია და დიაგნოსტიკა აუტოფსიის შედეგად [3].

მიუხედავად თრომბოპროფილაქტიკური ღონისძიებებისა, რომელიც ტარდება ორსულ და მელოგინე ქალებში, დედათა სიკვდილობა თრომბოზული გართულებების გამო განვითარებულ ქვეყნებშიც კი 9,2%-ს შეადგენს [1].

მე-20 საუკუნეში ADAMTS13 პროტეაზას (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) აღმოჩენამ გასაგები გახადა მისი როლი ჰემოსტაზის სისტემის რეგულაციაში [9].

ADAMTS13 ძირითადად წარმოიქმნება ღვიძლში და მისი მთავარი ფუნქციაა ენდოთელიუმის ზედაპირზე და თრომბოციტებზე განლაგებული ფაქტორ ფონ-ვილებრანდის მაკრომოლეკულების დაშლა. აღნიშნული პროტეაზას დეფიციტი მისი გენეტიკური მუტაციის ან შეძენილი აუტოანტისხეულების წარმოქმნის ხარჯზე (ინჰიბიტორი) თანდაყოლილი ან შეძენილი თრომბოციტოპენიური თრომბოთიკური პურპურის გამომწვევი მიზეზია [11].

ჯანმრთელ ადამიანებში ADAMTS13-პროტეაზის აქტივობა შეადგენს 50-170%-ს. ის ფიზიოლოგიურად მცირდება და 50%-ით ნაკლები ხდება ორსულობის მე-3 ტრიმესტრში, ღვიძლის ციროზის, სიმსივნური დაავადებების და ანთებითი პროცესების დროს [2]. ADAMTS13-პროტეაზის მეშვეობით, ნორმის პირობებში, ვილებრანდის ფაქტორის (vWF) მაღალმოლეკულური მულტიმერი, რომელიც გროვდება ენდოთელიუმის უჯრედებში (Weibel-Palade) და თრომბოციტების ალფა-გრანულებში სისხლში ექსპრესიის შემდეგ დაუყოვნებლივ იშლება [5]. ფონ ვილებრანდის ფაქტორის მულტიმერების ფიზიოლოგიური როლი არის თრომბოციტების ადგეზია ენდოთელიუმის ზედაპირზე სისხლძარღვის დაზიანებისას.

ADAMTS13-პროტეაზის დეფიციტის დროს (გენეტიკური ან შეძენილი) ვერ ხერხდება მულტიმერული კომპლექსების დაშლა და მიკროცირკულაციური სისხლძარღვები ოკლუზირდება თრომბოციტარული მასებით. ხანგრძლივი და მასიური ენდოთელიუმის დაზიანების პირობებში კი (სხვადასხვა მიზეზების გამო) ენდოთელიუმიდან წარმოიქმნება დიდი რაოდენობით ფონ ვილებრანდის მაკრომოლეკულები და ADAMTS13-პროტეაზა ვერ ახერხებს მათ ნეიტრალიზაციას, რაც ასევე თრომბოზის გამომწვევი მიზეზია [8]. დღეისათვის არსებობს მონაცემები, რომ ADAMTS13-პროტეაზას დეფიციტი არა მარტო ცერებრალური ინსულტის, მიოკარდიუმის ინფარქტის გამომწვევი მიზეზია, არამედ პრეეკლამფსიის განვითარების ერთ-ერთი რისკ-ფაქტორია [11].

ერთ-ერთი იშვიათი ლოკალიზაციის თრომბოზი - „ცერებრალური ვენების თრომბოზი“, რომელიც მოიცავს თავის ტვინის ზედაპირულ და ღრმა ვენების, ასევე სინუსების თრომბოზს [7]. ყველაზე ხშირი მიზეზი ცერებრალური ვენების თრომბოზებისა არის ორალური კონტრაცეპტივების მიღება, სამეანო გართულებები ორსულობისას და ლოგინობის ხანაში, ინ ვიტრო ფერტილიზაცია [4]. თავის ტვინის სისხლძარღვების დროს კლინიკური სურათი მოიცავს: უეცარი თავის ტკივილი (75%), ეპილეფსიური კრუნჩხვა, გონების დაბინდვა (30%), სპასტიკური პარეზები, ჰემიპლეგია, კომა, ტემპერატურის მატება (45%), თვალის წერვის დისკის შეგუბება (50%).

ძირითადი წარმატების ფაქტორი არის დროული დიაგნოსტიკა და გადაუდებელი თერაპია, თუმცა კლინიკური სურათის ფართო სპექტრით გამოვლინება და სიმპტომების არათანმიმდევრული წარმოქმნა აფერხებს დიაგნოსტიკას [7].

ჩვენ აღვწერეთ კლინიკური შემთხვევა - ლოგინობის ხანაში განვითარებული თავის ტვინის სინუსების თრომბოზისა ADAMTS13-პროტეაზას ინჰიბიტორის ცირკულაციის ფონზე. პაციენტმა მოგვმართა ორსულობის დაგეგმვის პერიოდში შემდეგი ანამნეზით:

- 1-ლი ორსულობა დასრულდა 28 კვირაზე მკვდარშობადობით
- მე-2 ორსულობა დასრულდა 24 კვირაზე მკვდარშობადობით
- მე-3 ორსულობა დასრულდა მკვდარშობადობით 32 კვირაზე. ლოგინობის ხანაში, მშობიარობიდან მე-5 დღეს პაციენტს უეცრად დაეწყო ძლიერი თავის ტკივილი, რის გამოც მას ჩაუტარდა მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია, რომლის შედეგადაც დიაგნოსტირებული იქნა ქვემწვავე დისჰემიური კერები ორმხრივ თხემში და მარჯვნივ შუბლის არეში - ვენური ინფარქტი, ჰოსპიტალიზირებული იყო ნევროლოგიურ განყოფილებაში, სადაც ჩაუტარდა შესაბამისი მკურნალობა.

ჩვენს კლინიკას პაციენტმა მომართა თრომბოზის ეპიზოდისგან 6 წელში ორსულობის დასაგეგმად. ჩატარდა კვლევები:

- ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის ტესტები - დარღვევის გარეშე.
- ბუნებრივი ანტიკოაგულანტი - ანტირომბინი 3 - დარღვევის გარეშე.
- გენეტიკური თრომბოფილიის მარკერები - ნორმის ვარიანტის პოლიმორფიზმები (MTHFR A1298C +/-) და (t-PA +/-).
- განისაზღვრა ADAMTS-13 ინჰიბიტორის კონცენტრაცია და დადასტურდა მისი მომატებული ტიტრი - 60,00 ერთ.მლ (ნორმა: 12-ზე ნაკლები).

დაიგეგმა ორსულობა. პირველ რიგში გაეცა რეკომენდაცია ჩატარებულიყო ნევროლოგის კონსულტაცია. ნევროლოგის დასკვნის მიხედვით ორსულობის უკუჩვენება პაციენტთან არ იყო. 6 თვეში დადგა ფიზიოლოგიური ორსულობა. პაციენტი მთელი ორსულობის მანძილზე იმყოფებოდა ანტიაგრეგანტულ და ანტიკოაგულანტურ თერაპიაზე. მუდმივად ტარდებოდა ჰემოსტაზის სისტემის მონიტორინგი (კოაგულოგრამა, დ-დიმერი. სისხლის საერთო ანალიზი (მიკროსკოპია) და ანტი - Xa აქტივობა).

36 კვირაზე ექსკოპიური მონაცემებით საყურადღებო გახდა ნაყოფის ფეტომეტრიული და გესტაციური მონაცემების შეუსაბამობა. გესტაციით მოსალოდნელი იყო 36 კვირა, თუმცა ფეტომეტრიით ორსულობის ვადა შეესაბამებოდა 33 კვირას და 3 დღეს. დოპლერომეტრიული მონაცემები იყო ნორმის ფარგლებში. დინამიური დაკვირვებისას ნაყოფის ზრდის შეფერხების მონაცემები არ მატულობდა, ამიტომ გადაწყდა ორსულობის პროლონგირება. დოპლერომეტრიული დარღვევები არ აღინიშნებოდა არცერთ კონტროლზე.

მშობიარობის წინ პაციენტი განმეორებით იყო კონსულტირებული ნევროლოგის მიერ და მისი რეკომენდაციით დაიგეგმა საკეისრო კვეთა.

ორსულობის ბოლომდე პაციენტი იმყოფებოდა დაბალმოლეკულურ ჰეპარინზე 12 საათში ერთხელ. ანტიაგრეგანტული თერაპია შეწყდა ორსულობის 37 კვირაზე. 39 კვირაზე გეგმიური საკეისრო კვეთის შედეგად დაიბადა ჯანმრთელი მდედრობითი სქესის ახალშობილი მასით 2100გ, სიგრძე 49 სმ. სრული ლოგინობის პერიოდში პაციენტს გაუგრძელდა ანტიკოაგულანტური თერაპია. თრომბოზის რეციდივი ან სხვა თრომბოზული გართულებები არ დაფიქსირებულა. მშობიარობის შემდეგ ADAMTS-13 ინჰიბიტორის კონცენტრაცია არ შეფასებულა (პაციენტის გადანაცვებით).

იქედან გამომდინარე, რომ ორსულობა არის ჰიპერკოაგულაციური მდგომარეობა, ძალზედ მნიშვნელოვანია დროულად მოხდეს თრომბოზის რისკ-ფაქტორების შეფასება, პრევენცია ანტენატალურ და პოსტნატალურ პერიოდში და თრომბოფილიის დიაგნოსტიკა. დღესდღეობით აქტუალური გახდა თრომბოზის გამომწვევი მიზეზების ძებნა უკვე ცნობილი თრომბოფილური დარღვევების მიღმა, რათა თავიდან ავიცილოთ ზემოთ აღნიშნული გართულებები. გენეტიკური ან შეძენილი ADAMTS-13 პროტეაზის დეფექტის არსებობისას ორსულობა შესაძლებელია გახდეს მაპროვოცირებელი ფაქტორი. ის შეიძლება გამოვლინდეს არა მარტო სამეანო გართულებებით, ტიპური თრომბოზული გართულებებით (ქვედა კიდურების ვენების თრომბოზი, ფილტვის არტერიების თრომბოემბოლია), არამედ იშვიათი ლოკალიზაციის თრომბოზითაც.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2018/07/inherited-thrombophilias-in-pregnancy>
2. AKINSHINA S.V. BICADZE V.O. GADAEVA Z.K. MAKATSARIYA A.D. THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN THE PATHOGENESIS OF OBSTETRIC COMPLICATIONS

SPECIALIZED TITLE FOR DOCTORS “OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION” 2017; P. 17

3. AKINSHINA S.V. MAKATSARIYA A.D. THROMBOSIS OF UNUSUAL SITES AND THROMBOPHILIA SPECIALIZED TITLE FOR DOCTORS “OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION” 2017; P. 4
4. Dentali. F., Gianni M., Crowther M.A., Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systemic review. Blood. 2006 Aug 15; 108 (4): 1129-34
5. Furlan M., Lammle B. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease. Best Pract res Clin Haematol. 2001; 14 (2): 437-54.
6. KITCHENS K.S., ALVING B.M., KESSLER C.M. CONSULTATIVE HAEMOSTASIS AND THROMBOSIS. ELSIVER SCIENCE. 2002: P.617
7. MAKATSARIYA A.D. AKINSHINA S.V. BICADZE V.O. CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. SPECIALIZED TITLE FOR DOCTORS “OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION” 2014; P. 55
8. Schaller M. Studt J.D. Voorberg J. Kremer Hovinga J.A. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, Development of an autoimmune response. Hamostaseologie. 2013 May 29;33 (2): 121-30
9. Surbhi Saini, Tal Schiller, Andrew Wu & Chava Kimchi-Sarfaty. PROTEASIS Health and Disease. ADAMTS13: The von Willebrand Factor Cleaving Protease and Its Role in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Chapter First November 2013, pp 257–276
10. Thomas L. Ortel THROMBOSIS II| JANUARY 1, 2005, Thrombosis and the Antiphospholipid Syndrome
11. X. Long Zheng ADAMTS13 and von Willebrand Factor in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. PMID: 25587650 PMCID: PMC4599565 DOI: 10.1146/annurev-med-061813-013241

*დარეჯან კაპანაძე, ნიკოლოზ კინტრაია, თამარ გოგია*

**ლოგინობის ხანაში ADAMTS13-პროტეაზას ინჰიბიტორის ცირკულაციის ფონზე განვითარებული**

**თავის ტვინის სინუსების თრომბოზი (კლინიკური შემთხვევა)**

ორსულობის და ჰემოსტაზის პათოლოგიის ცენტრი;

თსსუ-ს მეანობა გინეკოლოგიის დეპარტამენტი; „ეკოსისტემა ჰინეო“

### **რეზიუმე**

აღწერილია, რომ ADAMTS13-პროტეაზას დეფექტები არის ცერებრალური ინსულტის და მიოკარდიუმის ინფარქტის გამომწვევი მიზეზი. განხილულია კლინიკური შემთხვევა: პაციენტს ანამნეზში აღენიშნებოდა სამი მკვდარშობადობა (ორსულობის 28, 24 და 32 კვირაზე). მესამე მკვდარშობადობის შემდეგ ლოგინობის ხანის მე-5 დღეს განვითარდა თავის ტვინის სინუსების თრომბოზი - ქვემწვავე დისჰემიური კერები ორმხრივ თხემში და მარჯვნივ შუბლის არეში - ვენური ინფარქტი. თრომბოზის ეპიზოდიდან 6 წელში პაციენტმა მოგვემართა ორსულობის დასაგეგმად. კვლევების შედეგად გამოვლინდა ADAMTS13-პროტეაზას ინჰიბიტორის მომატებული ტიტრი. 6 თვეში დადგა ორსულობა. სრული ანტენატალური პერიოდი პაციენტი იმყოფებოდა ანტიკოაგულანტურ და ანტიაგრეგანტურ თერაპიაზე ჰემოსტაზის სისტემის მუდმივი მონიტორინგის ქვეშ. ორსულობა დასრულდა 39 კვირაზე გემიური საკეისრო კვეთით. დაიბადა ჯანმრთელი მდედრობითი სქესის ახალშობილი მასით 2100, სიგრძე 49 სმ. ლოგინობის ხანაში გაგრძელდა ანტიკოაგულანტური თერაპია. თრომბოზის რეციდივს ან სხვა თრომბოზულ გართულებებს ადგილი არ ჰქონია.

