

## АПС-РЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ТРОМБОЗОВ У НОСИТЕЛЬНИЦ МУТАЦИИ ФАКТОРА V ЛЕЙДЕНА

© М.Г. Николаева<sup>1</sup>, А.П. Момот<sup>2</sup>, М.С. Зайнулина<sup>3</sup>, К.А. Момот<sup>4</sup>, Н.Н. Ясафова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Алтайский филиал, Барнаул;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул

Для цитирования: Николаева М.Г., Момот А.П., Зайнулина М.С., и др. АПС-резистентность как возможный предиктор рецидивирующих тромбозов у носительниц мутации фактора V Лейдена // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 6. — С. 50–59. doi: 10.17816/JOWD67650-59

Поступила: 21.09.2018

Одобрена: 03.10.2018

Принята: 05.12.2018

■ **Цель** — определить роль резистентности фактора Va к активированному протеину C (АПС-резистентность) у носительниц мутации *FVL(1691)GA* в развитии острых и рецидивирующих тромбозов.

**Материал и методы.** Проведено проспективное клиническое когортное исследование 1100 женщин репродуктивного возраста, проанализировано течение и исходы 2707 беременностей. Выделено две когорты: основная группа — 500 пациенток с генотипом *FVL(1691)GA* и группа контроля — 600 женщин с генотипом *FVL(1691)GG*.

**Результаты исследования.** Носительство мутации *FVL(1691)GA* статистически значимо ассоциировано с развитием венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) по сравнению с генотипом *FVL(1691)GG* (ОШ 9,3;  $p < 0,0001$ ). Эпизоды ретромбозов как вне, так и во время беременности зарегистрированы только при носительстве мутации *FVL(1691)GA* (ОШ 10,6;  $p = 0,1$ ). Во всех случаях на момент реализации тромботического события и в период времени, предшествующий эпизоду как острого, так и ретромбоза, показатель АПС-резистентности по нормализованному отношению (НО) составлял  $\leq 0,49$ , в то время как при АПС-резистентности с НО  $\geq 0,5$  эпизода ВТЭО не зафиксировано.

**Заключение.** Венозные тромбозы реализуются при условии выраженной АПС-резистентности, обусловленной носительством мутации *FVL(1691)GA*. Показатель АПС-резистентности может служить объективным лабораторным маркером, определяющим целесообразность тромбопрофилактики в рамках персонифицированной медицины.

■ **Ключевые слова:** мутация фактора V Лейдена; генотип *FVL(1691)GA*; тромбозомболические осложнения; АПС-резистентность.

## APC-RESISTANCE AS A POSSIBLE PREDICTOR OF RECURRENT THROMBOSIS IN WOMEN WITH FACTOR V LEIDEN

© M.G. Nikolayeva<sup>1</sup>, A.P. Momot<sup>2</sup>, M.S. Zaynulina<sup>3</sup>, K.A. Momot<sup>4</sup>, N.N. Yasafova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Altay State Medical University, of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barnaul, Russia;

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Hematology, of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, the Altay Branch Office, Barnaul, Russia;

<sup>3</sup> Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia

For citation: Nikolayeva MG, Momot AP, Zaynulina MS, et al. APC-resistance as a possible predictor of recurrent thrombosis in women with Factor V Leiden. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):50-59. doi: 10.17816/JOWD67650-59

Received: September 21, 2018

Revised: October 03, 2018

Accepted: December 5, 2018

■ **Hypothesis/aims of study.** The current analysis was undertaken to elucidate the role of Factor Va resistance to proteolytic cleavage by activated protein C in *FVL(1691)GA* female carriers in the development of acute and recurrent thromboses.

**Study design, materials and methods.** A prospective clinical cohort study of 1100 women of reproductive age was conducted, with the course and outcomes of 2,707 pregnancies analyzed. Two cohorts were specified: the main group consisted of 500 patients with *FV(1691)GA* genotype, and the control group consisted of 600 patients with *FVL(1691)GG* genotype.

**Results.** *FVL(1691)GA* genotype was significantly associated with the development of venous thromboembolic complications (VTEC) compared to *FVL(1691)GG* genotype (OR 9.3;  $p < 0.0001$ ). Episodes of recurrent thrombosis during and outside of pregnancy were registered only in *FVL(1691)GA* patients (OR 5.7,  $p = 0.2$ ). In all cases, at the time of the thrombotic event and during the period before the episode of acute or recurrent thrombosis, an APC resistance normalized ratio (NR) value was  $\leq 0.49$ , with no episodes of VTEC registered with an APC resistance NR value  $\geq 0.5$ .

**Conclusion.** Venous thromboses occur under the condition of expressed APC resistance with underlying *FVL(1691)GA* carriage. The APC resistance index can serve as an objective biochemical marker to determine the feasibility of thromboprophylaxis within the framework of personalized medicine.

■ **Keywords:** Factor V Leiden; *FVL(1691)GA* genotype; thromboembolic complications; APC resistance.

## Введение

Венозные тромбозы (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз подкожных вен и тромбоз эмболию легочных артерий (ТЭЛА), носят междисциплинарный характер и остаются одной из важных проблем клинической медицины. Значение ВТЭО обусловлено их высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента [1, 2].

Показано, что частота возникновения венозных тромбозов в общей популяции составляет 1–1,5 случая на тысячу жителей ежегодно с частотой ТЭЛА до 60 эпизодов на 100 000 населения [3–5]. При этом после перенесенного эпизода ВТЭО у 21–34 % лиц развивается рецидив заболевания, который в 15 % наблюдений приводит к ТЭЛА [6, 7]. Причем некоторые больные переносят в течение первых пяти лет несколько тромботических эпизодов, а в 20–50 % случаев развивается посттромботическая болезнь [8].

Во время беременности риск развития тромботических событий увеличивается в 4–50 раз по сравнению с небеременными [9–11]. Важнейшим фактором риска развития рецидива ВТЭО, связанного с беременностью, является личная история тромбозов [12]. Риск развития ретромбоза сохраняется на протяжении всей беременности, увеличиваясь со сроком гестации, и составляет 2–11 % [13–15]. Наличие в анамнезе эпизода ВТЭО рассматривается как показание для обязательного проведения тромбопрофилактики беременным, пациентам хирургического профиля и стационарным терапевтическим больным [2, 16]. Необходимо отметить, что длительность антитромботической профилактики у хирургических больных с личной историей ВТЭО и у беременных с однократным эпизодом тромбоза в анамнезе, связанным с транзитным фактором риска (прием комби-

нированных оральных контрацептивов, травма, операция), окончательно не определена [2].

Вторым, по мнению мировых экспертов, фактором риска развития ретромбозов в период гестации является носительство про-тромбогенных мутаций и полиморфизмов [17–19]. Так, носительство мутации Лейдена (*FVL(1691)GA/AA*) определяет постоянный, генетически обусловленный риск развития тромботических событий [20, 21]. Согласно заключениям Международного консенсуса по профилактике и лечению венозной тромбозии (2013) [22] и рекомендациям Королевского колледжа акушеров и гинекологов (2015) [23] риск развития ВТЭО при мутации Лейдена значим как для гомо- (*AA*), так и для гетерозиготного (*GA*) варианта носительства. Отметим, что в российских клинических рекомендациях и протоколах данный факт ставится под сомнение и в качестве фактора высокого риска рассматривается только носительство редкого гомозиготного генотипа — *FVL(1691)AA* [2, 16]. Реализация ВТЭО при обоих вариантах носительства ассоциируется с дополнительными, временно действующими, провоцирующими факторами, такими как хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация, лечение гормонами, химиотерапия, или с сосуществованием других, неуправляемых факторов риска, таких как возраст, группа крови, гендерная принадлежность.

Учитывая представленные данные, не вполне ясно, почему при прогнозировании развития клинически значимых событий не учитывается лабораторный фенотип мутации *FVL(1691)AA/GA* — резистентность фактора Va к активированному протеину C (АПС-резистентность), величина которого, собственно, и определяет предрасположенность к внутрисосудистому тромбообразованию.

Неоднозначное мнение исследователей о значимости гетерозиготного носительства мутации *FVL(1961)GA*, как самостоятельно, так и в сочетании с известными временными факторами риска развития ВТЭО, отсутствие данных о роли лабораторного фенотипа в виде АПС-резистентности в реализации тромботических событий и определили цель нашего исследования.

*Цель исследования* — установить роль резистентности фактора Va к активированному протеину С у носительниц мутации *FVL(1691)GA* в возникновении острых и рецидивирующих тромбозов.

### Материалы и методы

Согласно поставленной цели на базе клинических подразделений ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ с 2009 по 2017 г. проведено проспективное клиническое когортное исследование 1100 женщин репродуктивного возраста, проанализировано течение и исходы 2707 беременностей. Выделено две когорты: основная группа — 500 пациенток с генотипом *FVL(1691)GA* (средний возраст —  $30,2 \pm 4,7$  года, суммарное число законченных беременностей — 1085) и группа контроля — 600 женщин, нормозиготных в отношении мутации Лейдена, генотип *FVL(1691)GG* (средний возраст —  $30,3 \pm 3,9$  года, суммарное число законченных беременностей — 1622). Группы были сопоставимы по возрасту ( $p > 0,05$ ), этнической принадлежности: основная группа на 91,2 % представлена русскими, группа контроля — на 89,9 % ( $p > 0,05$ ).

Критерии включения в основную группу:

- одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле;
- носительство мутации *FVL(1691)GA*;
- возраст от 18 до 45 лет.

Критерии включения в контрольную группу были те же, что и в основной группе, однако пациентки не являлись носителями гена *FVL(1691)GA/AA*.

Критерии исключения из групп исследования:

- многоплодная беременность;
- беременность, наступившая в программах вспомогательных репродуктивных технологий;
- соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- носительство мутации гена протромбина *FII (20210)GA/AA*;

- дефицит антитромбина III;
- дефицит протеинов С и S;
- аутоиммунные заболевания, включая антифосфолипидный синдром;
- наличие хромосомных aberrаций.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 25.06.2009).

Наряду со стандартными методами обследования, регламентированными Приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» у пациенток обеих групп исследовали уровень АПС-резистентности как вне беременности, так и в течение гестации. Были выбраны восемь точек для оценки АПС-резистентности, учитывающие волны инвазии трофобласта и отражающие «критические» сроки беременности: 7–8, 12–13, 18–19, 22–23, 27–28, 32–33, 36–37 недель и 2–3-е сутки после родоразрешения. Особо отметим, что данный лабораторный анализ проводили при отсутствии гепаринопрофилактики. АПС-резистентность определяли с помощью набора реагентов «Фактор V-PC-тест» (ООО «Технология-Стандарт», Россия) по значению нормализованного отношения (НО).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Вариационные ряды на нормальность проверяли с помощью теста Шапиро – Уилкоксона (Shapiro-Wilk's  $W$ -test). Данные лабораторных показателей представлены в виде медианы ( $Me$ ), 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Ряды сравнивали с использованием непараметрических методов ( $U$ -тест Манна – Уитни). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот выполняли с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Для бинарных признаков вычисляли относительный риск (ОШ) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Критический уровень значимости различий ( $p$ ) определен как  $< 0,05$ .

## Результаты исследования

Из 500 пациенток – носительниц мутации *FVL(1691)GA* за период наблюдения тромботические события зарегистрированы у 70 женщин (14,0 % от 500) против 9 (1,5 % от 600) по сравнению с нормозиготным генотипом *FVL(1691)GG* (группа контроля), что имеет статистическую значимость (ОШ 9,3; 95 % ДИ 4,7–18,5;  $p < 0,0001$ ).

Во всех 9 случаях тромбозов в группе контроля диагностирован ТГВ. У 6 пациенток тромбоз определен вне беременности и индуцирован в 5 наблюдениях приемом комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), в 1 случае — проведением блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза при диафизарном переломе большеберцовой кости (2-е сутки послеоперационного периода). В 3 наблюдениях ТГВ зарегистрирован во время беременности: 1 эпизод — в первом триместре, 2 — в послеродовом периоде (3-и и 6-е сутки). У женщин контрольной группы (генотип *FVL(1691)GG*) эпизодов ретромбозов за период наблюдения (9 лет) зарегистрировано не было.

У 70 пациенток – носительниц тромбофилического генотипа *FVL(1691)GA* в различные периоды жизни зарегистрировано 98 эпизодов тромботических событий: у 45 женщин (64,3 % от 70) — однократный эпизод ВТЭО; у 25 (35,7 % от 70) — ретромбозы (два и более). В общей сложности вне беременности тромботические события произошли у 58 (11,6 % от 500) пациенток и составили 65 эпизодов. Во время беременности гетерозиготное носительство мутации *FVL(1691)GA* реализовалось

тромботическими событиями у 33 женщин (6,6 % от 500), причем у  $\frac{2}{3}$  (21 из 33) — это были эпизоды ретромбозов (табл. 1).

На следующем этапе были более детально рассмотрены факторы риска, приведшие к рецидиву ВТЭО. Вне беременности ретромбозы зарегистрированы у 7 пациенток, рецидив случился в течение первого года после эпизода острого идиопатического (неспровоцированного) тромбоза и был инициирован в четырех случаях хирургическим вмешательством, в 3 наблюдениях перенесенным ОРВИ средне-тяжелого течения.

Хирургическое вмешательство заключалось в выполнении гинекологических операций, осуществляемых лапароскопическим доступом: два случая — лапароскопия эндометриoidных кист яичников; одно наблюдение — сальпинго-овариолизис и один эпизод — консервативная миомэктомия. Продолжительность операций составила от 30 до 45 минут. У всех четырех пациенток риск развития ВТЭО был расценен как умеренный, и на этапе пребывания в стационаре женщины получали гепаринопрофилактику в течение 5–7 суток. Послеоперационный период протекал благоприятно. Рецидив тромбоза зарегистрирован на этапе амбулаторного наблюдения (8, 10, 18 и 21-е сутки после оперативного вмешательства соответственно). Необходимо отметить, что после выписки из стационара тромбопрофилактика у всех больных заключалась только в использовании градуированных компрессионных чулок. Для подтверждения диагноза ТГВ пациенткам вы-

Таблица 1 / Table 1

Структура острых тромбозов и ретромбозов у носительниц мутации *FVL(1691)GA* в зависимости от клинической ситуации

Venous thrombosis structure in carriage of *FVL(1691)GA* mutation in women depending on the clinical setting

Клиническая ситуация	Острый тромбоз		Ретромбоз		Всего	
	абс. число	% в структуре	абс. число	% в структуре	абс. число	% в структуре
Вне беременности, в том числе:	58	82,9	7	25,0	65	66,3
прием КГК	41	58,6	0	0,0	41	41,8
послеоперационный период	9	12,9	4	14,3	13	13,3
перенесенное ОРВИ	1	1,4	3	10,7	4	4,1
Идиопатические (неспровоцированные)	7	10,0	0	0,0	7	7,1
Во время беременности	12	17,1	21	75,0	33	33,7
Итого	70	100,0	28	100,0	98	100,0

Примечание. КГК — комбинированные гормональные контрацептивы; ОРВИ — острое респираторно-вирусное заболевание.

полнено ультразвуковое дуплексное ангиосканирование нижних конечностей. Локализация тромба определена в бассейне вен нижних конечностей (глубокие вены голени — 3 эпизода, подвздошно-подколенно-бедренный сегмент — один эпизод).

В трех наблюдениях рецидив тромбоза зарегистрирован на фоне ОРВИ среднетяжелого течения, характеризующегося гипертермией до 39,0 °С; выраженными симптомами интоксикации, длительным постельным режимом. Во всех случаях ретромбоз реализовался на этапе выздоровления (8–10-е сутки от начала заболевания) с локализацией тромба в области глубоких вен голени.

Для более детального анализа факторов риска развития ретромбозов во время беременности пациентки – носительницы тромбофилического генотипа *FVL(1961)GA* были разделены согласно рекомендуемой методологии стратификации риска ВТЭО во время беременности и в послеродовом периоде [16, 23] на следующие группы: 1) бессимптомные пациентки (не имеющие эпизодов тромбоза); 2) однократное ВТЭО в анамнезе, ассоциированное с транзиторными факторами риска; 3) многократные эпизоды ВТЭО в анамнезе (табл. 2).

В нашем исследовании у ранее бессимптомных (в анамнезе) носительниц мутации *FVL(1961)GA* течение 12 беременностей (1,2 %

от 1027) осложнилось эпизодом первичного ВТЭО, что статистически значимо больше, чем при генотипе *FVL(1961)GG* — 3 эпизода (0,2 % от 1622) (ОШ 4,7; 95 % ДИ 1,5–14,7;  $p = 0,0069$ ). Локализация тромба зафиксирована в одном случае в вертебробазилярном бассейне справа; в 9 случаях тромбоз локализовался в области глубоких вен голени и у двух пациенток определен илюофemorальный тромбоз.

Однократный эпизод острого ВТЭО в анамнезе ( $n = 45$ ) был связан с приемом КГК или хирургическим вмешательством. У 10 беременных данной группы (22,2 % от 45) определены дополнительные факторы, влияющие на риск развития ВТЭО, в том числе история тромбозов у родственников первой линии до 50 лет, имплантированный кава-фильтр. В последних случаях пациентки получали профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в течение всего процесса гестации и в первые 6 недель послеродового периода. Во время проведения гепаринопрофилактики эпизодов ретромбозов антенатально и/или постнатально не было. В то же время у 35 (77,8 % от 45) беременных с однократным эпизодом тромбоза в анамнезе риск ВТЭО определен как промежуточный, что предполагало только постнатальную профилактику НМГ. Отсутствие антенатальной тромбопрофилактики ( $n = 35$ ) у 18 (51,4 % от 35) пациенток осложнилось развити-

Таблица 2 / Table 2

Реализация венозных тромбоэмболических осложнений во время гестации в зависимости от генотипа фактора V (*FVL(1961)GG/GA*) и наличия личного тромботического анамнеза

Venous thromboembolic complication implementation during pregnancy depending on Factor V (*FVL(1961)GG/GA*) genotype and a personal thrombotic history

Клиническая ситуация	Основная группа, генотип <i>FVL(1691)GA</i> , $n = 1085$			Контрольная группа, генотип <i>FVL(1691)GG</i> , $n = 1622$			$p$
	абс. число берем.	абс. число ВТЭО	уд. вес (%)	абс. число берем.	абс. число ВТЭО	уд. вес (%)	
Число беременностей у бессимптомных пациенток (не имеющих эпизодов тромбоза)	1027	12	1,2	1622	3	0,2	0,0069
Однократное ВТЭО в анамнезе, в том числе	45	–	–	0	0	–	–
с проведением гепаринопрофилактики антенатально	10	0	0	–	–	–	–
без гепаринопрофилактики	35	18	51,4	–	–	–	–
Многократные эпизоды ВТЭО в анамнезе, в том числе	13	–	–	0	0	–	–
гепаринопрофилактика антенатально с нарушениями режима	13	3	23,1	–	–	–	–
Всего	1085	33	3,0	1622	3	0,2	< 0,0001

Примечание.  $n$  — число беременностей; ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения.

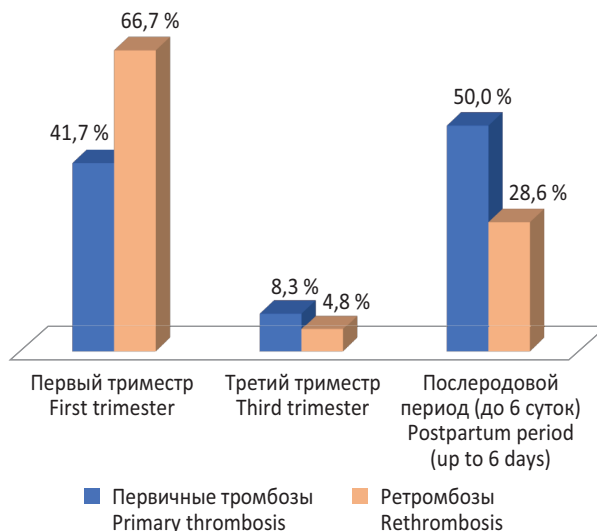
ем ретромбоза с локализацией процесса в бассейне глубоких вен левой нижней конечности.

Как известно, пациентки с многократными эпизодами тромбозов в анамнезе относятся к группе очень высокого риска последующих ВТЭО [16, 23]. В нашем исследовании в эту группу вошли 13 женщин (см. табл. 2): у 7 из них имелись ретромбозы вне беременности и у 6 ретромбозы отмечены в предыдущую беременность. Данные пациентки нуждались в использовании НМГ на протяжении всей беременности и в первые 6 недель после родов [16, 23]. Необходимо отметить, что большинство беременных нарушало рекомендованный непрерывный прием гепаринов. В результате у 3 (23,1 % от 13) беременных развился флеботромбоз глубоких вен левой нижней конечности (на фоне нерегулярной профилактики).

Дополнительные данные получены при анализе срока беременности, в котором реализуется эпизод тромботического события, в зависимости от наличия ВТЭО в анамнезе (рис. 1).

Как видно из рисунка, основное число тромбозов в настоящем исследовании приходилось на первый триместр и послеродовой период. Во втором триместре тромботических событий зарегистрировано не было. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что ретромбозы возникают преимущественно в первом триместре (66,7 %). Вероятно, данный факт объясняется избирательным назначением ранней антенатальной гепаринопрофилактики пациенткам с однократным эпизодом ВТЭО в анамнезе. На основании полученных результатов было рассчитано, что назначение ранней антенатальной гепаринопрофилактики пациенткам с однократным эпизодом тромбоза в анамнезе снижает риск ретромбоза в 2 раза (ОШ 0,45; 95 % ДИ 0,02–0,828;  $p = 0,0369$ ).

Необходимо отметить, что, несмотря на наличие ассоциативной, статистически значимой связи между носительством тромбофилического генотипа *FVL(1691)GA* с обозначенными временными факторами риска, предсказать степень вероятности рецидива тромботических событий представляется маловероятным. Учитывая данное обстоятельство, нами предпринята попытка рассмотреть значение проявленного лабораторного фенотипа мутации *FVL(1691)GA* в виде АПС-резистентности для развития острого тромбоза и его рецидива. Поскольку активированный протеин С является одним из главных физиологических антикоагулянтов, расщепляющих активирован-



**Рис. 1.** Сроки клинической реализации тромботических событий у пациенток – носительниц тромбофилического генотипа *FVL(1961)GA* в зависимости от личного тромботического анамнеза

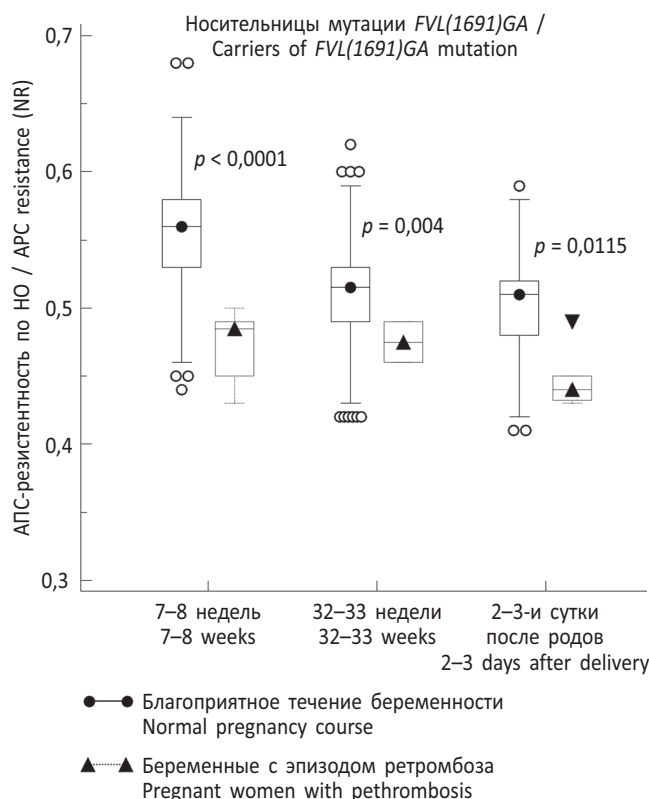
**Fig. 1.** Thrombotic event rate in patients with thrombophilic *FVL(1961)GA* genotype depending on the personal thrombotic history

ные факторы свертывания Va и VIIa, то при АПС-резистентности факторы Va и VIIa становятся нечувствительными к инактивирующему влиянию протеина С, что приводит к избыточному формированию тромбина и торможению фибринолиза. Величина АПС-резистентности, как отмечалось выше, и определяет склонность к внутрисосудистому тромбообразованию [24–26].

В соответствии с полученными данными определена связь АПС-резистентности у носительниц тромбофилического генотипа *FVL(1691)GA* с развитием ВТЭО.

Так, медиана АПС-резистентности на момент реализации тромботического события у 27 пациенток – носительниц мутации *FVL(1691)GA* вне беременности (как при остром тромбозе ( $n = 20$ ), так и при ретромбозе ( $n = 7$ )) составила 0,44 (95 % ДИ 0,41–0,47) и была статистически более значимо выражена ( $p = 0,0001$ ), чем в группе женщин без эпизода ВТЭО — 0,56 (95 % ДИ 0,53–0,57) и у пациенток при нормальном (диком) генотипе *FVL(1691)GG* — 1,0 (95 % ДИ 0,85–1,4) ( $p < 0,0001$ ).

Во время беременности медиана (предшествующая эпизоду ретромбоза) показателя НО, отражающего степень АПС-резистентности, в первом триместре (7–8 недель) составила 0,49 (95 % ДИ 0,43–0,49); в третьем триместре (32 недели) — 0,48 (95 % ДИ 0,46–0,49); на 2–3-и сутки



**Рис. 2.** Значения АПС-резистентности в контрольных точках, предшествующих венозному ретромбозу, при носительстве тромбофилического генотипа *FVL(1691)GA*: медиана — маркер; «ящик» — межквартильный размах между 25 и 75 %; усы — значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентиллям; свободные элементы — выбросы

**Fig. 2.** APC resistance values in control points preceding venous rethrombosis in patients with thrombophilic *FVL(1691)GA* genotype: the median is a marker; the “box” is an interquartile range between 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles; the “whiskers” represent the values corresponding to 2.5<sup>th</sup> and 97.5<sup>th</sup> percentiles, free elements indicate outliers

после родов — 0,44 (95 % ДИ 0,43–0,48) и была статистически значимо ниже, чем в группе женщин с благоприятным течением беременности при генотипе *FVL(1691)GA* (рис. 2). В последнем случае НО составило соответственно 0,56 (95 % ДИ 0,53–0,58) в 7–8 недель; 0,51 (95 % ДИ 0,50–0,53) в 32 недели и 0,51 (95 % ДИ 0,49–0,53) на 2–3-и сутки после родов.

Необходимо отметить отсутствие статистически значимой разницы между показателями АПС-резистентности в случае первичного тромбоза и его рецидива.

## Обсуждение

Данное исследование показало, что носительство тромбофилического генотипа *FVL(1691)GA* как вне, так и во время беремен-

ности ассоциировано с ВТЭО и обусловлено воздействием дополнительных факторов риска.

Хирургическое вмешательство инициировало тромбоз у 13 пациенток – носительниц мутации *FVL(1691)GA*, причем в 4 наблюдениях отмечался рецидив ТГВ. Всем женщинам были выполнены «малые» операции, и по совокупной оценке клинических данных они относились к умеренному риску развития ВТЭО в послеоперационном периоде [27], что предполагает назначение НМГ в профилактических дозах и в сроки, рекомендуемые производителем для больных с умеренным риском [2, 28–30]. Однако пациентки без тромботического анамнеза ( $n = 9$ ) гепаринопрофилактику не получали. Длительность терапии НМГ у женщин с эпизодом тромбоза в анамнезе ( $n = 4$ ) составила 5–7 дней, что, вероятно, является недостаточным в отношении восстановления кровотока в окклюзивно тромбированных венах при носительстве тромбофилического генотипа *FVL(1691)GA*. Целесообразность продления терапии НМГ у хирургических больных с личной историей тромбозов окончательно не определена, однако имеется ряд работ, свидетельствующих о необходимости пролонгирования антитромботической профилактики у данного контингента лиц до одного месяца [31–33].

Согласно российским клиническим рекомендациям [16] гетерозиготное носительство мутации *FVL(1691)GA* не рассматривается как фактор риска развития ВТЭО во время беременности и в послеродовой период. Соответственно, бессимптомные носительницы и пациентки с однократным эпизодом тромбоза в анамнезе, который связан с транзиторным фактором риска, отсутствующим в настоящее время, не нуждаются в антенатальной профилактике ВТЭО. Субъективная клиническая недооценка факторов риска развития ВТЭО в представленном исследовании привела к реализации тромботического события в 2,8 % (30 из 1085) наблюдений, в трех эпизодах ретромбоз во время гестации был обусловлен, по нашему мнению, некорректным выполнением рекомендаций. В настоящее время мировыми экспертами предлагается проведение гепаринопрофилактики бессимптомным носительницам тромбофилического генотипа *FVL(1691)GA* лишь при наличии дополнительных факторов риска (искусственные клапаны сердца и др.), а также всем женщинам с эпизодом ВТЭО в анамнезе, если он не связан с обширным оперативным вмешательством [23, 34].

Целесообразность ранней антенатальной гепаринопрофилактики при наличии личной истории тромбозов при носительстве генотипа *FVL(1961)GA* в нашей работе подтверждает то, что отсутствие тромбопрофилактики в 66,7 % (14 из 21) случаев привело к эпизоду ретромбоза в первом триместре беременности, что согласуется с данными зарубежных коллег [35, 36].

В ранее опубликованных работах с целью прогнозирования возможного рецидива неспровоцированного ВТЭО предлагаются лабораторные и инструментальные тесты: уровень D-димера [37, 38], степень реканализации вены [39], локализация первичного тромба [40] и в том числе гетерозиготное носительство мутации *FVL(1961)GA* [41]. Однако выраженность АПС-резистентности при носительстве тромбофилического генотипа *FVL(1961)GA*, величина ее проявления не рассматривались как прогностический фактор развития клинических событий. С учетом того что во всех случаях в момент реализации тромботического события и в период времени, предшествующий эпизоду тромбоза, показатель НО составлял  $\leq 0,49$  (95 % ДИ 0,41  $\rightarrow$  0,49), можно отметить ведущую роль АПС-резистентности, определяющую в совокупности с клиническими данными степень риска развития ВТЭО (как острого, так и рецидивирующего) и целесообразность проведения гепаринопрофилактики.

### Заключение

Очевидно, что объективным лабораторным критерием, отражающим риск реализации ВТЭО, в том числе и его рецидива, является показатель АПС-резистентности, который у носительниц тромбофилического генотипа *FVL(1691)GA* наиболее выражен в момент тромботического события и/или предшествует ему.

В рамках профилактической направленности персонифицированной медицины необходимо учитывать, что гетерозиготное носительство мутации *FVL(1691)GA* служит:

- самостоятельным фактором риска развития ВТЭО как вне, так и во время беременности (ОШ 9,3; 95 % ДИ 4,7–18,5;  $p < 0,0001$ );
- показанием для определения степени выраженности АПС-резистентности;
- показанием, при наличии выраженной АПС-резистентности, к ранней антенатальной тромбопрофилактике у пациенток с однократным эпизодом ВТЭО в анамнезе (ОШ 0,45; 95 % ДИ 0,02–0,828;  $p = 0,0369$ );

- показанием для решения вопроса о проведении пролонгированной гепаринопрофилактики в послеоперационном периоде у пациенток с эпизодом ТГВ в анамнезе.

### Список литературы

1. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю., и др. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей как общемедицинская проблема // *Consilium-Medicum*. — 2004. — Т. 6. — № 6. — С. 433–435. [Savel'ev VS, Kirienko AI, Bogachev VY, et al. Khronicheskaya venoznaya nedostatochnost' nizhnikh konechnostey kak obshchemeditsinskaya problema. *Consilium Medicum*. 2004;6(6):433-435. (In Russ.)]
2. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // *Флебология*. — 2015. — Т. 9. — № 4–2. — С. 1–52. [Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, et al. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy (VTEO). *Flebologiya*. 2015;9(4-2):1-52. (In Russ.)]
3. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1611-1617. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01415.x.
4. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689-2696. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653048.
5. Кириенко А.И., Андрияшкин В.В., Золотухин И.А., и др. Результаты системной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в масштабах Российской Федерации // *Флебология*. — 2014. — Т. 8. — № 3. — С. 4–10. [Kirienko AI, Andriyashkin VV, Zolotukhin IA, et al. The results of systemic prophylaxis of venous thromboembolism in the Russian Federation. *Flebologiya*. 2014;8(3):4-10. (In Russ.)]
6. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1995;155(10):1031-1037. doi: 10.1001/archinte.1995.00430100053006.
7. McKean SC, Deitelzweig SB, Sasahara A, et al. Assessing the risk of venous thromboembolism and identifying barriers to thromboprophylaxis in the hospitalized patient. *J Hosp Med*. 2009;4(8 Suppl):S1-7. doi: 10.1002/jhm.587.
8. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):698-707. doi: 10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004.
9. Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(3):366-373. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x.



10. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):691-703. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820ce2db.
11. Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбозных осложнений во время беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2014. — Т. 8. — № 4. — С. 27–36. [Akin'shina SV, Makatsariya AD, Bitsadze VO, Andreeva MD. Clinical picture, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2014;8(4):27-36. (In Russ.)]
12. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood.* 2002;100(3):1060-1062. doi: 10.1182/blood-2002-01-0149.
13. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, et al. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(2):223-229. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.03.024.
14. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(7):611-620. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34240-2.
15. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol.* 2006;135(3):386-391. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06317.x.
16. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 15-4/10/2-3792 от 27 мая 2014 г. «Профилактика венозных тромбозных осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол лечения)». [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/10/2-3792 of 27 May 2014. "Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)". (In Russ.)]
17. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(3):326-331. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.184127.
18. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.
19. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2015. — Т. 2. — № 1. — С. 36–48. [Momot AP. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* 2015;2(1):36-48. (In Russ.)]. doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
20. Lockwood CJ, Krikun G, Rahman M, et al. The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(1):111-117. doi: 10.1055/s-2006-958469.
21. Margaglione M, Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):221-231. doi: 10.1160/TH10-08-0510.
22. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism — International Consensus Statement. *Int Angiol.* 2013;32(2):111-260.
23. Rco.org.uk [Internet]. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 37a. April 2015. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium [cited 2018 Nov 19]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>.
24. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(3):1004-1008. doi: 10.1073/pnas.90.3.1004.
25. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br J Haematol.* 2002;116(3):625-631. doi: 10.1046/j.0007-1048.2001.03303.x.
26. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., и др. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2013. — Т. 33. — № 6. — С. 99–109. [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Khizroeva DK, et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and thrombosis in past medical history. *Bull Sib Otd Ross Akad Med Nauk.* 2013;33(6):99-109. (In Russ.)]
27. Venousdisease.com [Internet]. Caprini JA. Thrombotic Risk Assessment: A Hybrid Approach [cited 19.11.2018]. Available from: <http://www.venousdisease.com/Publications/JACaprini-HybridApproach3-10-05.pdf>.
28. Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Андрияшкин В.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбозных осложнений в российских стационарах (предварительные результаты проекта «Территория безопасности») // Флебология. — 2010. — Т. 4. — № 3. — С. 3–8. [Savel'ev VS, Kirienko AI, Zolotukhin IA, Andriyashkin VV. Prevention of postoperative venous thromboembolism in the Russian Federation's hospitals (preliminary results of the Safety zone Project). *Flebologiya.* 2010;4(3):3-8. (In Russ.)]
29. Кириенко А.И., Андрияшкин В.В., Золотухин И.А., и др. Соблюдение клинических рекомендаций как условие предотвращения госпитальных тромбозных осложнений

- осложнений // Флебология. — 2016. — Т. 10. — № 1. — С. 4–7. [Kirienco AI, Andriyashkin VV, Zolotukhin IA, et al. The Compliance with the Clinical Practice Guidelines as a Condition for the Prevention of Hospital-Associated Venous Thromboembolism. *Flebologiya*. 2016;10(1):4-7. (In Russ.)]
30. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):298-310. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.182428.
31. Weitz JI. Unanswered questions in venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2009;123 Suppl 4:S2-S10. doi: 10.1016/S0049-3848(09)70135-5.
32. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
33. Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., и др. Практические аспекты продления терапии эноксипарином до одного месяца в амбулаторных условиях у больных венозными тромбоемболическими осложнениями // Атеротромбоз. — 2014. — № 1. — С. 33–43. [Vorob'eva NM, Dobrovolskiy AB, Titaeva EV, et al. Prakticheskie aspekty prodleniya terapii enoksiparinom do odnogo mesyatsa v ambulatornykh usloviyakh u bol'nykh venoznymi tromboembolicheskimi oslozhneniyami. *Aterotromboz*. 2014;(1):33-43. (In Russ.)]
34. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710-1716. doi: 10.1001/archinternmed.2010.367.
35. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(1):216-219. doi: 10.1016/j.ajog.2004.11.037.
36. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2007;97(2):186-190. doi: 10.1160/TH06-11-0650.
37. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2008;149(7):481-490, W494. doi: 10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00008.
38. Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2005;94(5):969-974. doi: 10.1160/TH05-02-0095.
39. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood*. 2008;112(3):511-515. doi: 10.1182/blood-2008-01-131656.
40. Schulman S. Current strategies in prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. *Ann Med*. 2008;40(5):352-359. doi: 10.1080/07853890802010717.
41. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica*. 2007;92(8):1107-1114. doi: 10.3324/haematol.10234.

#### ■ Информация об авторах (Information about the authors)

**Мария Геннадьевна Николаева** — канд. мед наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО лечебного факультета. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул. **E-mail:** nikolmg@yandex.ru.

**Андрей Павлович Момот** — д-р мед. наук, профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Барнаул. **E-mail:** xyzan@yandex.ru.

**Марина Сабировна Зайнулина** — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; главный врач. СПбГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург. **E-mail:** zainulina@yandex.ru.

**Ксения Андреевна Момот** — врач-гематолог. КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул. **E-mail:** mslove88@mail.ru.

**Наталья Николаевна Ясаfoва** — врач-гематолог. КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул. **E-mail:** jasafova@mail.ru.

**Maria G. Nikolayeva** — MD, PhD, Assistant Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology (with a course of additional professional education), Medical Faculty, Altay State Medical University, Barnaul, Russia. **E-mail:** nikolmg@yandex.ru.

**Andrey P. Momot** — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, the Head of the Altay Branch Office. National Medical Research Center of Hematology, Barnaul, Russia. **E-mail:** xyzan@yandex.ru.

**Marina S. Zaynulina** — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Chief Doctor. Saint Petersburg City Maternity Hospital No. 6 named after Prof. V.F. Snegiryov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** zainulina@yandex.ru.

**Ksenia A. Momot** — MD. Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia. **E-mail:** mslove88@mail.ru.

**Natalia N. Yasafova** — MD. Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia. **E-mail:** jasafova@mail.ru.