

УДК 616-005.6/7:575.224:613.99:618.2

## АПС-РЕЗИСТЕНТНОСТЬ НА ФОНЕ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ВТЭО У НОСИТЕЛЬНИЦ МУТАЦИИ ФАКТОРА V ЛЕЙДЕН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, г. БарнаулНиколаева М.Г.<sup>1</sup>, Момот А.П.<sup>2</sup>, Молчанов А.В.<sup>1</sup>

Целью исследования является определение роли резистентности фактора Va к активированному протеину С и коморбидности у носительниц мутации FVL(1691)GA в реализации венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) во время беременности. 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. Носительство мутации FVL(1691)GA при вынашивании беременности статистически значимо ассоциировано с развитием ВТЭО по сравнению с генотипом FVL(1691)GG (RR4,7;  $p < 0,0001$ ). Во всех случаях в период времени, предшествующий эпизоду тромбоза, показатель АПС-резистентности по нормализованному отношению (НО) составлял  $\leq 0,49$ , в то время как при АПС-резистентности с НО  $\geq 0,5$  эпизодов ВТЭО не определено. При возникновении ВТЭО во время гестации носительницы мутации FVL(1691)GA значимо чаще страдают коморбидными состояниями (RR4,5;  $p < 0,0001$ ). Найдено, что венозные тромбозы во время гестации реализуются при условии выраженной АПС-резистентности, обусловленной носительством мутации FVL(1691)GA и коморбидностью. Показатель АПС-резистентности может служить объективным лабораторным маркером, определяющим целесообразность проведения антенатальной тромбопрофилактики.

**Ключевые слова:** мутация фактора V Лейден, генотип FVL(1691)GA; тромбозные осложнения; беременность; коморбидность; АПС-резистентность.

The aim of the study is to determine the role of factor Va resistance to activated protein C and comorbidity in carriers of the FVL (1691) GA mutation in the realization of venous thromboembolic complications (VTEO) during pregnancy. A prospective clinical cohort study of 1100 women of reproductive age was conducted, the course and outcomes of 2,707 pregnancies were analyzed. Two cohorts were identified: the main group – 500 patients with genotype FVL (1691) GA and control group – 600 women, with the genotype FVL (1691) GG. The carriage of the FVL (1691) GA mutation in pregnancy is statistically significantly associated with the development of VTEO compared with the genotype FVL (1691) GG (RR4.7,  $p < 0.0001$ ). In all cases, in the time period preceding the thrombosis episode, the APS resistance index for the normalized ratio (NO) was  $\leq 0.49$ , while for APS resistance with NO  $\geq 0.5$  episodes of VTEO it was not determined. When VTEI occurs during gestation, carriers of the FVL (1691) mutation GA are significantly more likely to suffer from comorbid conditions (RR4.5,  $p < 0.0001$ ). It was found that venous thromboses during gestation are realized under the condition of pronounced APS-resistance caused by the carriage of the mutation FVL (1691) GA and comorbidity. The indicator of APS-resistance can serve as an objective laboratory marker determining the feasibility of conducting antenatal thromboprophylaxis.

**Key words:** mutation factor V Leiden, genotype FVL (1691) GA; thromboembolic complications; pregnancy; comorbidity; APS-resistance.

Обсуждение вопросов, касающихся изучения факторов риска развития тромбозных событий во время беременности, имеет неопределимую практическую значимость. Накопленные знания свидетельствуют о том, что сегодня не представляется возможным рассматривать ВТЭО изолированно, в контексте либо только генетической предрасположенности, либо учитывая лишь отдельные, доказанные факторы риска. Тромботическое событие представляет верхушку айсберга, клиническую реализацию совокупности всего спектра врожденных и приобретенных факторов риска при их совместном влиянии.

Период беременности связан со значительным прокоагулянтным сдвигом баланса системы гемостаза, а также с другими метаболическими изменениями [1-2]. Относительный риск (стандартизированный коэффициент заболеваемости) ВТЭО [3-4] у беременных или женщин после родов составляет от 4 до 4,5. Первые 6 недель после родов связаны с 22-кратным увеличением риска, при этом пик наблюдается в первые 3 недели [5-6].

Носительство мутации фактора V Лейден (FVL(1691)GA) традиционно рассматривают как генетический, не модифицируемый фактор риска развития ВТЭО [7-9]. При этом основу

стратификации риска составляет зиготность мутации: носительство *FVL(1961)AA* определено как высокий риск, носительство *FVL(1961)GA* – как умеренный [10-12]. Реализация ВТЭО при обоих вариантах носительства наиболее часто ассоциируется с провоцирующим фактором, таким как хирургия, травма, послеродовой период, иммобилизация, лечение гормонами или химиотерапия, или с сосуществованием других факторов риска, таких как беременность, возраст, коморбидные состояния [13-16]. К примерам сопутствующих заболеваний, которые связаны с увеличением риска тромбозов у беременных, относятся: инфекции мочевыводящих путей [12], сердечно-сосудистые заболевания [14], вызванная беременностью гипертензия/преэклампсия [13,16], ожирение [18-19], варикозное расширение вен [17].

Множественные факторы риска увеличивают риск развития тромбоза [20], однако до настоящего времени имеющаяся доказательная база не позволяет дать точную оценку риска развития ВТЭО на основании комбинации различных факторов [9].

Таким образом, не всегда возможно предсказать степень вероятности реализации ВТЭО при носительстве мутации *FVL(1691)GA*, опираясь на уже предложенную стратификацию риска. С учетом имеющихся данных 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 С (АПС-резистентность), **величина которой, собственно, и определяет наклонность к внутрисосудистому тромбообразованию.**

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

**Цель исследования:** определить роль резистентности фактора Va к активированному протеину С и коморбидности у носительниц мутации *FVL(1691)GA* для реализации венозных тромбозомболических осложнений.

#### Материалы и методы

Согласно поставленной цели, на базе клинических подразделений ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ с 2009 по 2017 годы проведено проспективное клиническое когортное исследование 1100 женщин репродуктивного возраста, проанализировано течение и исходы 2707 беременностей. Выделено две когорты: основная груп-

па – 500 пациенток с генотипом *FVL(1691)GA* (средний возраст 30,2±4,7 лет, суммарное число законченных беременностей – 1085) и группа контроля – 600 женщин, нормозиготных в отношении мутации *FVL(1691)GG* (средний возраст 30,3±3,9 лет, 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:

- женский пол;
- носительство мутации *FVL(1691)GA*;
- возраст от 18 до 45 лет;
- подтвержденная маточная беременность при сроке 7-8 недель, наступившая в естественном цикле.

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;
- 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 г.).

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)», и определением мутации фактора V Лейден у всех пациенток исследовался уровень АПС-резистентности. Были выбраны восемь точек для оценки АПС-резистентности, учитывающие волны инвазии трофобласта и отражающие «критические» сроки беременности: 7-8 недель, 12-13 недель, 18-19 недель, 22-23 недели, 27-28 недель, 32-33 недели, 36-37 недель и 2-3-е сутки после родоразрешения. Особо отметим, что данный лабораторный анализ проводился при отсутствии гепаринопрофилактики. АПС-резистентность определялась с помощью набора реагентов «Фактор V-PC-тест» (ООО фирма «Технология-Стандарт», Россия) по значению нормализованного отношения (НО).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статисти-

ческого программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Проверка вариационных рядов на нормальность проводилась с помощью теста Шапиро-Уилкоксона (Shapiro-Wilk's W-test). Данные лабораторных показателей представлены в виде медианы (Me), 95% доверительного интервала (95%CI) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили]. Сравнение рядов выполнялось с использованием непараметрических методов. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Для бинарных признаков вычисляли относительный риск (RR) и 95%-ный доверительный интервал (95%CI). Критический уровень значимости различий (p) определен как  $p < 0,05$ . Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком (ВТЭО/отсутствие ВТЭО), выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков использовалась модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной группе.

### Результаты и обсуждение

В представленной работе 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 [RR9,3; 95%CI:4,7-18,5;  $p < 0,0001$ ].

Во всех девяти случаях тромбозов в группе контроля диагностирован ТГВ. У шести из пациенток тромбоз определен вне беременности и индуцирован в пяти наблюдениях приемом комбинированных гормональных контрацептивов, в одном случае проведением **блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза при диафизарном переломе большеберцовой кости (вторые сутки послеоперационного периода)**. В трех наблюдениях ТГВ зарегистрирован во время беременности: один эпизод – в первом триместре, два – в послеродовом периоде (третьи и шестые сутки).

У 70 пациенток носительниц мутации *FVL(1691)GA* в различные периоды жизни зарегистрировано 98 эпизодов тромботических событий: у 45 женщин (64,3% от 70) – однократный эпизод ВТЭО; ретромбозы (2 и более) у 25 (35,7% от 70) женщин. В общей сложности, вне беременности тромботические события произошли у 58 (11,6% от 500) женщин и составили 65 эпизодов, частота ретромбозов определена в 12,1% (7 из 65) случаев. Во время беременности гетерозиготное носительство мутации *FVL(1691)GA* реализовалось тромботическими событиями у 33 пациенток, причем у 2/3 (21 из 33) это были эпизоды ретромбозов.

В следующей части работы с целью изучения соматического статуса было проанализировано более 30 нозологических форм по Международной классификации болезней (МКБ) X выпуска. Диагностика выделенных состояний осуществлялась смежными специалистами согласно директивным документам с использованием лабораторных, функциональных и клинических методов исследования. Анализ полученных данных показал, что пациентки с личной историей тромбозов при носительстве мутации *FVL(1691)GA* статистически значимо чаще страдали варикозной болезнью нижних конечностей (ВБНК) (код по МКБ X – I83.9), гипертензивными расстройствами (код по МКБ X – I11.9), избыточной массой тела (код по МКБ X – E66) и хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания (табл. 1).

Таблица 1

Соматический статус пациенток с личной историей тромбозов при носительстве мутации *FVL(1691)GA*

Нозологическая форма	Личная история тромбозов n=70		Личная история тромбозов отсутствует n=430		Статистика		
	абс	%	абс	%	p	RR	95%CL
Гипертензивная болезнь сердца	29	41,4	76	17,7	<0,0001	2,3	1,6-3,3
Ожирение и другие виды избыточности питания (ИМТ $\geq 25$ )	38	54,3	135	31,4	0,0001	1,7	1,3-2,2
Хронические воспалительные заболевания органов дыхания	38	54,3	142	33,0	0,0001	1,6	1,2-2,1
ВБНК	39	55,7	155	36,0	0,0005	1,5	1,2-1,9

Далее изучена связь коморбидности выделенных (табл. 1) состояний с развитием ВТЭО у носительниц мутации *FVL(1691)GA*. Соматически здоровые женщины с эпизодами ВТЭО в личном анамнезе в нашем исследовании определены не были. Коморбидные состояния при

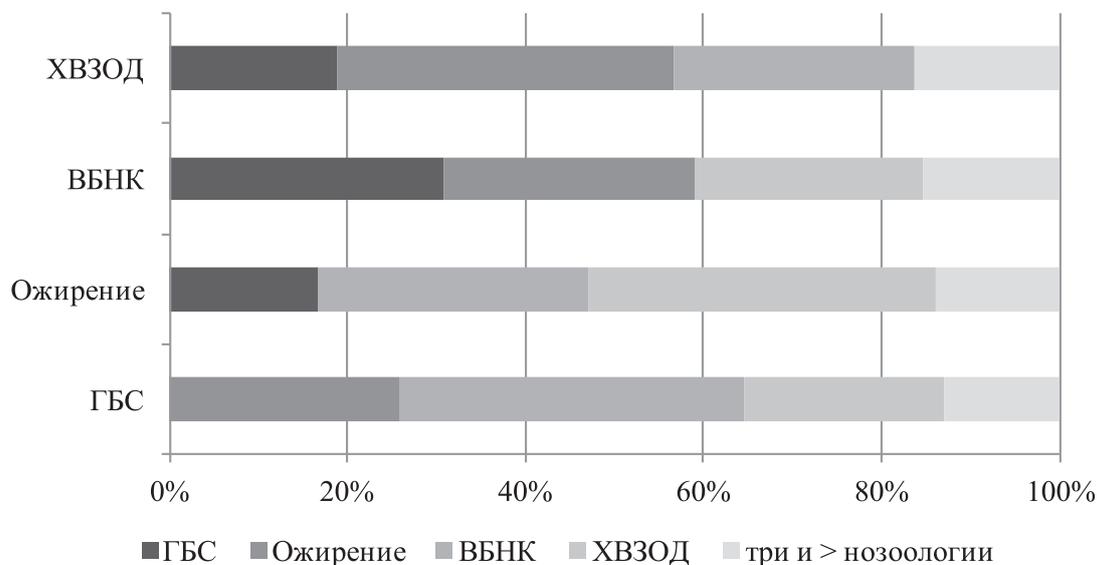
носителстве мутации *FVL(1691)GA* определены у 95,7% (67 из 70) пациенток с тромбозами в личном анамнезе и у 24,4% (92 из 430) при отсутствии таковых [RR 4,5; 95%CI:3,7-5,4; p<0,0001] (рисунок 1).



Рисунок 1 – Коморбидность у пациенток – носительниц мутации *FVL(1691)GA* в зависимости от клинической реализации в виде тромботических событий.

Более детальный анализ показал, что при реализации тромботического события гипертензивные расстройства в 27,6% случаев сочетались с избыточной массой тела, в 41,4% – с ВБНК; варикозная болезнь, в свою очередь, в 28,5% наблюдений зарегистрирована на фоне избыточной массы тела и в 25,6% на фоне хронических воспалительных заболеваний органов дыхания. Структура коморбидных состояний представ-

лена на рисунке 2. Изучение коморбидности при носителстве мутации *FVL(1691)GA* показало, что сочетание двух рассматриваемых нозологий увеличивает риск развития тромбоза во время гестации в 4,6 раза [RR4,6; 95%CI:3,7-5,7; p<0,0001], а коморбидность, представленная тремя нозологическими формами, – в 3,7 раза [RR3,7; 95%CI:1.5-9.2; p=0,039].



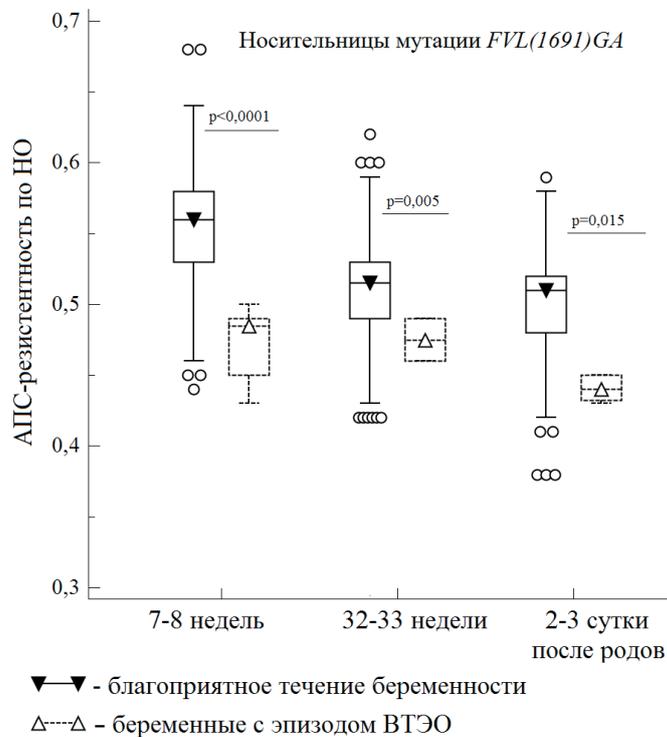
Примечание: ГБС – гипертензивная болезнь сердца, ХВЗОД – хронические воспалительные заболевания органов дыхания.

Рисунок 2 – Структура коморбидности у пациенток – носительниц мутации *FVL(1691)GA* при клинической реализации в виде тромботических событий.

Необходимо отметить, что, несмотря на наличие ассоциативной, статистически значимой связи между носительством мутации *FVL(1691)GA* в сочетании с обозначенными временными факторами риска, предсказать степень вероятности реализации тромботических событий представляется маловероятным. С учетом данного обстоятельства нами предпринята попытка рассмотреть значение проявленного лабораторного фенотипа мутации *FVL(1691)GA* в виде **АПС-резистентности для развития тромботических осложнений**. Поскольку активированный протеин С является одним из главных физиологических антикоагулянтов, расщепляющих активированные факторы свертывания Va и VIIIa, то при АПС-резистентности факторы Va и VIIIa становятся нечувствительными к инактивирующему влиянию протеина С, что приводит к избыточному формированию тром-

бина и торможению фибринолиза. Величина **АПС-резистентности, как отмечалось выше, собственно, и определяет наклонность к внутрисосудистому тромбообразованию** [21-22].

В соответствии с полученными данными определена явная связь АПС-резистентности у носительниц мутации *FVL(1691)GA* с развитием ВТЭО. Так, медиана показателя НО, отражающего степень АПС-резистентности, предшествующая эпизоду флеботромбоза в первом триместре (7-8 недель), составила 0,49 [95%CI:0,43-0,49]; в третьем триместре (32 недели) – 0,48 [95%CI:0,46-0,49]; на 2-3-е сутки после родов – 0,44 [95%CI:0,43-0,48], и была статистически значимо ниже, чем в группе женщин с благоприятным течением беременности (рисунки 3).



Примечания: медиана – маркер; «ящик» – межквартильный размах между 25% и 75%; усы – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентиллям; свободные элементы – выбросы.  
 Рисунок 3 – Значения АПС-резистентности в контрольных точках, предшествующих венозному тромбозу, при носительстве мутации *FVL(1691)GA*

С целью ранжирования выделенных предикторов при носительстве мутации *FVL(1691)GA* по степени связи с реализацией ВТЭО во время беременности был проведен множественный логистический регрессионный анализ. Получено несколько моделей в различных клинических ситуациях, определенных согласно рекомендуемой методологии стратификации риска ВТЭО во время беременности и в послеродовом периоде [9]: 1) Бессимптомные пациентки (не имеющие эпизодов тромбоза); 2) Однократные

ВТЭО в анамнезе, ассоциированные с транзиторными факторами риска; 3) Многократные эпизоды ВТЭО в анамнезе.

Модели сформировались посредством поэтапного включения предикторных переменных, в качестве которых отобрано пять факторов риска, значимо чаще встречающихся у беременных – носительниц мутации *FVL(1691)GA* с личной историей тромбозов: гипертензивные состояния, варикозная болезнь нижних конечностей, ИМТ $\geq$ 25, хронические воспалительные

заболевания органов дыхания и «АПС-резистентность с НО  $\leq 0,49$ », предшествующая тромботическому событию. Категориальная переменная отклика – это факт ВТЭО (представлена

как бинарная величина: 1 – да; 0 – нет). В таблице 2 представлены модели, имеющие значения показателя согласия (Concordant) более 80%.

Таблица 2

Логит-модели с факторами риска по реализации ВТЭО при носительстве мутации *FVL(1691)GA* в различных клинических ситуациях

Переменная	Коэффициент (b)	Стандартная ошибка	p-значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95% CI)
<b>Бессимптомные носительницы <i>FVL(1691)GA</i> во время беременности</b>					
Свободный член	-4,0538				
ВБНК	1,12792	0,40290	0,0050	3,0892	1,4025- 6,8047
Гипертензивные состояния	1,16268	0,38223	0,0024	3,1985	1,5121- 6,7656
<b>Процент конкордации 91,40 %</b>					
Chi-squared – 29,307; P < 0,0001; AUC=0,71; 95%CI 0,69-0,73					
<b>Бессимптомные носительницы <i>FVL(1691)GA</i> во время беременности при лабораторном фенотипе АПС-резистентность <math>\leq 0,49</math></b>					
Свободный член	-5,3221				
ВБНК	0,72249	0,51437	0,1601	2,0596	0,7515 - 5,6444
Гипертензивные состояния	0,60268	0,52296	0,2491	1,8270	0,6555 - 5,0921
АПС-резистентность $\leq 0,49$	3,31762	1,04563	0,0015	27,5945	3,554 - 214,231
<b>Процент конкордации 93,60 %</b>					
Chi-squared – 33,415; P < 0,0001; AUC=0,85; 95%CI 0,80-0,90					
<b>Беременные носительницы <i>FVL(1691)GA</i> с эпизодами тромбозов в анамнезе</b>					
Свободный член	-4,0054				
Гипертензивные состояния	0,93798	0,42215	0,0263	2,5548	1,1169- 5,8439
ВБНК	1,02765	0,43265	0,0175	2,7945	1,1968 - 6,5251
Эпизод ВТЭО в анамнезе	2,50308	0,41229	<0,0001	12,2201	5,4467 - 27,417
<b>Процент конкордации 95,60 %</b>					
Chi-squared - 29,307; P < 0,0001; AUC=0,89; 95%CI 0,87-0,93					
<b>Беременные носительницы <i>FVL(1691)GA</i> с эпизодами тромбозов в анамнезе при лабораторном фенотипе АПС-резистентность по НО <math>\leq 0,49</math></b>					
Свободный член	-6,0866				
Гипертензивные состояния	0,61156	0,57227	0,2852	1,8433	0,6004 - 5,6588
ВБНК	0,64990	0,56564	0,2506	1,9153	0,6321 - 5,8040
Эпизод ВТЭО в анамнезе	2,26496	0,57556	0,0001	9,6307	3,117 - 29,7568
АПС-резистентность $\leq 0,49$	3,45147	1,06639	0,0012	31,5468	3,901 - 255,085
<b>Процент конкордации 96,80 %</b>					
Chi-squared – 49,516; P < 0,0001; AUC=0,93; 95%CI 0,89-0,98					

Включение соматических состояний как предикторных переменных в логит-анализ у беременных носительниц мутации *FVL(1691)GA* показало, что статистически значимым дополнительным фактором риска развития ВТЭО является коморбидность, определяемая ассоциацией гипертензивных нарушений и ВБНК. Так, при ассоциации выделенных нозологий реализация тромбоза у бессимптомных носительниц

мутации *FVL(1691)GA* прогнозируется в 71% случаев, а при добавлении в модель предикторной переменной «наличие флеботромбоза в анамнезе» – реализация ВТЭО в период гестации прогнозируется в 89% наблюдений, при сохранении структуры значимых факторов риска.

Обращает на себя внимание, что, согласно полученным прогностическим моделям у беременных женщин, при включении переменной

«АПС-резистентность  $\leq 0,49$ », предшествующей тромботическому событию, фоновые соматические состояния утрачивали статистическую значимость. В этих случаях определяющим фактором риска реализации ВТЭО явилась выраженность проявления лабораторного фенотипа мутации *FVL(1961)GA*, при этом тромбоз уже прогнозируется в 85% у бессимптомных женщин и в 93% наблюдений при наличии эпизода ВТЭО в анамнезе.

Данное исследование показало, что носительство мутации *FVL(1961)GA* во время беременности ассоциировано с ВТЭО и обусловлено воздействием дополнительных факторов риска и/или фоновой соматической патологией.

В соответствии с полученными данными наряду с основным фактором, индуцирующим реализацию тромботических событий (АПС-резистентность) у носительниц *FVL(1961)GA*, важная роль принадлежит фоновой соматической патологии. При этом доминирующими факторами тромбогенного риска во время гестации выступают рассмотренные в исследовании коморбидные состояния в различных сочетаниях.

В научной литературе многочисленно представлены работы, отражающие, что риск развития ВТЭО выше у больных неинфекционного терапевтического профиля, включая: онкологические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания верхних дыхательных путей и ожирение [23-25], что согласуется с данными нашего исследования. Однако мы не встретили работ, определяющих риск развития тромбозов при сочетании у одной пациентки двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них, то есть при коморбидных состояниях [26].

В представленной работе доминируют коморбидные состояния сердечно-сосудистой системы в виде артериальной гипертензии и ВБНК, что, вероятно, наряду с выраженной АПС-резистентностью и формирует триаду Вирхова [27], определяющую тромбообразование: повреждение эндотелия (артериальная гипертензия), снижение скорости кровотока (варикозное расширение вен нижних конечностей) и повышенная свертываемость крови (АПС-резистентность).

Полученные данные по структуре соматической патологии при коморбидности, на наш взгляд, представляют практический интерес с точки зрения возможности модификации этих факторов риска. Например, избыточная масса тела, доказанный фактор риска ВТЭО [28-29] – фактор управляемый, коррекция веса может не только уменьшить риск развития ВТЭО [30], но и повлиять на показатели артериально-

го давления [31-34], тем самым дополнительно снизив риск реализации тромботических событий.

Интересно, что в ранее опубликованных работах по теме АПС-резистентность и ее выраженность при носительстве *FVL(1961)GA* не учитывалась как прогностический фактор развития клинических событий.

Учитывая, что во всех случаях в период времени, предшествующий эпизоду тромбоза, показатель НО составлял  $\leq 0,49$  [95%CI:0,41→0,49], можно отметить ведущую роль АПС-резистентности, определяющую в совокупности с клиническими данными целесообразность проведения гепаринопрофилактики.

### Заключение

В современной клинической медицине различные заболевания утрачивают свой мононозологический характер, приобретая статус коморбидности. Полученные данные позволяют сформировать тромбоз-ассоциированную коморбидность, включающую артериальную гипертензию, ВБНК, избыточную массу тела (ИМТ>25), хронические воспалительные заболевания органов дыхания и носительство мутации *FVL(1961)GA*. Очевидно, что объективным лабораторным критерием, определяющим риск реализации ВТЭО в данной группе, является показатель АПС-резистентности. Стратифицированные таким образом пациенты требуют пожизненной диспансеризации и допустимой модификации управляемых факторов. Высокая степень коморбидности определяет необходимость комплексного индивидуального подхода к ведению каждой пациентки, выработки критериев диагностики, профилактики и лечения.

В рамках профилактической направленности персонифицированной медицины необходимо учитывать, что гетерозиготное носительство мутации *FVL(1691)GA* на фоне коморбидных состояний является:

- фактором риска развития ВТЭО у бессимптомных женщин во время беременности [RR4,7; 95%CI:1,5-14,7; p=0,0069];
- показанием для определения степени выраженности АПС-резистентности.

### Список литературы

1. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015; 1: 36-48.
2. Ataullakhanov FI, Koltsova EM, Balandina AN, Serebriyskiy II, Vuimo TA, Panteleev MA. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications. Semin Thromb Hemost. 2016;42(7):696-716.
3. Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost. 2005; 3(8): 1611-1617.

4. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4): 632-637.
5. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012; 156(3):366-373.
6. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *Engl J Med.* 2014; 370(14): 1307-15.
7. Lockwood CJ, Krikun G, Rahman M, Caze R, Buchwalder L, Schatz F. The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33(1):111-7.
8. Margaglione M, Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review. *Thromb Haemost.* 2011; 105:221-31.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a. April 2015. Accessed of <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>.
10. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost.* 2009; 101:428-38.
11. Jacobsen AF, Dahm A, Bergrem A, Jacobsen EM, Sandset PM. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphisms. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 2443-9.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 706-17.
13. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 169: 223-9.
14. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, et al.; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:611-20.
15. Virkus RA, Jørgensen M, Broholm R, Bergholt T. Successful treatment of massive deep vein thrombosis using catheter-directed thrombolysis and inferior vena cava filter in a puerperal woman. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91:269-70.
16. Won HS, Kim DY, Yang MS, Lee SJ, Shin HH, Park JB. Pregnancy-induced hypertension, but not gestational diabetes mellitus, is a risk factor for venous thromboembolism in pregnancy. *Korean Circ J.* 2011;41:23-7.
17. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood.* 2013;121:3953-61.
18. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res.* 2007;120:505-9.
19. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1357-64.
20. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2008;6:905-12.
21. 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 USA.* 1993; 90: 1004-8.
22. Meinardi J.R., Middeldorp S., de Kam P.J. 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: 625-631.
23. Geerts W., Pinco G., Heit J. et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126: 338S-400S.
24. Heit J., Silverstein M., Mohr D. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 809-815.
25. Heit J., O'Fallon W., Petterson T. et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1245-1248.
26. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. *Journal Chronic Diseases.* 1970; 23(7): 455-68.
27. Virchow RLK (1856). "Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion", *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn, 219-732.* Translation in *Matzdorff AC, Bell WR (1998). Thrombosis and embolie (1846-1856). Canton, Massachusetts: Science History Publications. ISBN 0-88135-113-X.*
28. Knight M.; UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG.* 2008; 115:453-61.
29. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombo-

sis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6:905–12.

30. Public Health England. Maternal Obesity. Trends in the UK. Accessed Dec 18, 2014. [http://www.noo.org.uk/NOO\\_about\\_obesity/maternal\\_obesity/uk\\_trends](http://www.noo.org.uk/NOO_about_obesity/maternal_obesity/uk_trends).

31. Lasser VI, Raczynski JM, Stevens VJ, et al: Trials of hypertension prevention, phase II: structure and content of the weight loss and dietary sodium reduction interventions: Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group. *Ann Epidemiol.* 1995; 5: 156–6.

32. Wassertheil-Smoller S, Blaufox D, Oberman AS. et al. The Trial of ntihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study. Adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. *Arch Int Med.* 1992; 152: 131–6.

33. Ditschuneit HH, Frier HI, Flechtner-Mors M. Lipoprotein responses to weight loss and weight maintenance in high-risk obese subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 264–7.

34. Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obes Res.* 2000; 8: 270–8.

#### Контактная информация

Автор, ответственный за переписку: Николаева Мария Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566869.

E-mail: nikolmg@yandex.ru

#### Информация об авторах

Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала Национального медицинского исследовательского центра гематологии, г. Барнаул.

656000, г. Барнаул, ул. Ляпишевского, 1.

Тел.: (3852) 689800

E-mail: хузан@yandex.ru

Молчанов Александр Васильевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 689673.

E-mail: science@agmu.ru