

На правах рукописи

**Голубь Анна Витальевна**

Специальность 14.01.04 – Внутренние болезни

**ВЛИЯНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ НА РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНЫХ И  
ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С  
ПОВЫШЕННЫМ ИМТ**

Автореферат на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

Академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

**Беленков Юрий Никитич**

**Официальные оппоненты:**

**Панченко Елизавета Павловна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, отдел клинических проблем атеротромбоза, руководитель отдела;

**Явелов Игорь Семенович** – доктор медицинских наук, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России, отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, ведущий научный сотрудник.

**Ведущая организация**

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_\_\_\_ 2018 г. в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.13 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации (<https://www.sechenov.ru>).

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Дроздов Владимир Николаевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

### Актуальность темы

Увеличение продолжительности жизни и численности населения мира привело к переходу от инфекционных заболеваний, как основных причин смертности и инвалидности, к неинфекционным заболеваниям [ISTH Steering Committee for World Thrombosis, 2014; Jamison DT, et al., 2013] среди которых на первый план выходят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals, 2017]. Самыми распространенными ССЗ являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) в том числе острый инфаркт миокарда (ОИМ), острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК), артериальная гипертензия и венозный тромбоз эмболизм (ВТЭ), который включает в себя тромбоз вен и тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА) [WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet, 2017]. По данным исследования Глобальное бремя болезней 2010 каждый четвертый человек погибает от ОИМ и ОНМК [ISTH Steering Committee for World Thrombosis, 2014]. В 2015 году от ССЗ погибло 17,7 млн людей во всем мире, при этом на долю ИБС приходится 7,4 млн смертей, а на ОНМК – 6,7 млн [World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals, 2017; WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet, 2017]. Данные о распространенности и смертности от ВТЭ ограничены, поскольку доступна информация только из нескольких крупных регионов. Ежегодно диагностируются 10 млн новых случаев ВТЭ по всему миру [Jha AK, et al., 2013]. Смертность от ВТЭ в США достигает 300,000 – 600,000 случаев в год [Benjamin EJ, et al., 2017]. Всего в шести странах Европы 544,000 человек погибают от ВТЭ [Heit JA, 2005], это превышает число смертей от СПИДа, рака молочной железы, рака простаты и автомобильных аварий, вместе взятых [Cohen AT, et al, 2007].

Распространённость тромбоза значительно возросла за последние 4 десятилетия. Если эта тенденция сохранится, то к 2030 году 25,4% людей умрут от ССЗ, главным образом от болезней сердца и ОНМК [WHO. Global health estimates summary tables: projection of deaths by cause, age and sex. 20 Leading Causes of Death, 2013].

Большое количество факторов риска (ФР) влияют на развитие тромбозов. Для ССЗ на первый план выходят гипергликемия, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и др. К ФР ВТЭ относятся травмы, операции, онкологические заболевания, химиотерапия, гормональные контрацептивы и гормональная заместительная терапия, беременность, послеродовой период, иммобилизация, ожирение, пожилой возраст и др. [Previtali E, et al, 2011]. Одним из значимых ФР для развития тромбозов, как артерий, так и вен является ожирение. Количество людей страдающих избыточной массой тела и ожирением во всем мире

увеличилось в два раза с 1980 года. По данным ВОЗ в 2014 году около 1,9 миллиардов людей во всем мире имели избыточный вес и 600 млн страдали ожирением [WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet, 2017]. По предварительным подсчетам примерно через 10 лет более половины населения будет иметь ожирение [Finkelstein EA, et al, 2012].

Общепризнано, что еще одним значимым ФР для развития тромбозов является тромбофилия – особенность организма, которая определяет его повышенную склонность к формированию внутрисосудистых тромбов в обычных ситуациях, даже при отсутствии иных ФР, и чаще всего передается по наследству [Бокарев И. Н., Попова Л. В., 2014]. На сегодняшний день открыто множество врожденных тромбофилий и их количество продолжает расти, однако, не понятно почему существуют бессимптомные носители, у которых тромбоз не развивается в течении всей жизни, и в тоже время есть лица с тромбозами у которых выявляются генетические дефекты, роль которых, как тромбофилий остается спорной [Бокарев И. Н., Попова Л. В., 2014]. Продолжает обсуждаться вопрос о влиянии врожденных тромбофилий на развитие артериальных тромбозов. Есть данные, о повышении риска развития ОИМ у пациентов с тромбофилиями [Baglin T, et al, 2010]. Также сообщается о высокой частоте мутаций фактора V Leiden и протромбина G20210A среди пациентов с ОИМ или ОНМК [Walker ID, et al, 2001]. Связь термолабильных генотипов МТГФР С677Т с инсультом является спорной и продолжает изучаться [Kenet G, et al, 2010].

Ранее в исследованиях оценивалось влияние только одной мутации в сочетании с повышенным ИМТ [Pomp ER, et al, 2007; Miñano A, et al., 2008; Ribeiro DD, et al, 2016]. В нашем исследовании планируется изучение взаимосвязи разных врожденных тромбофилий с повышенным ИМТ, ФР и сопутствующей патологией.

### **Цель исследования**

Оценить влияние врожденных тромбофилий на развитие артериальных и венозных тромбозов различной локализации у людей с повышенным ИМТ.

### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние тромбофилий и повышенного ИМТ на риск развития венозных тромбозов.
2. Изучить влияние тромбофилий и повышенного ИМТ на риск развития артериальных тромбозов.
3. Изучить влияние тромбофилий и повышенного ИМТ на риск развития сочетанных (артериальных и венозных) тромбозов.
4. Изучить влияние тромбофилий и повышенного ИМТ на риск развития ОИМ без обструктивного коронарного атеросклероза (стеноз коронарных артерий <50%).

5. Разработать модель расчета риска развития венозного тромбоза, учитывая известные факторы риска и сопутствующую патологию.

### **Научная новизна**

Показана значимость влияния не только таких тромбофилий, как мутации фактора V Leiden и протромбина G20210A, но и МТГФР С677Т и/или PAI-1 в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, на риск развития венозных и сочетанных тромбозов.

Показано повышение риска развития ОИМ без обструктивного коронарного атеросклероза (стеноз коронарных артерий <50%) при мутации фактора V Leiden.

Создана модель расчета риска (МРР) венозных тромбозов с высокой прогностической точностью (площадь под ROC-кривой – 95,3%).

Выдвинуто предложение о расширении показаний к проведению скрининга на врожденные тромбофилии в случае, если пациент находится в группе среднего риска по разработанной нами модели.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученная прогностическая МРР позволит совершенствовать персонализированный подход к ведению пациентов, находящихся в высокой группе риска венозного тромбоза. Использование данной МРР поможет выявить пациентов, которым необходимо назначение скрининга на врожденные тромбофилии для уточнения риска венозного тромбоза. Результаты работы могут быть использованы в практическом здравоохранении, в лекционных курсах, а также в соответствующих пособиях и руководствах.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При сочетании тромбофилий (мутации G1691A Leiden в гене фактора V свертывающей системы крови, G20210A в гене протромбина, полиморфизмы С677Т в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и в гене SERPINE1 PAI-1 675 ингибитора активатора плазминогена-1) с повышенным ИМТ риск развития венозных и сочетанных тромбозов выше по сравнению с пациентами без сочетания тромбофилий и повышенного ИМТ.

2. Риск развития ОИМ и MINOCA выше у носителей мутации фактора V Leiden.

3. Полученная нами МРР венозных тромбозов показала высокую прогностическую точность (площадь под ROC-кривой – 95,3 %).

4. Использование данной МРР поможет выявлять пациентов, находящихся в высокой группе риска развития ВТЭ.

5. Данную МРР можно применять, как для пациентов с известными тромбофилиями, так и для пациентов, которым не проводился скрининг на тромбофилии. Пациентам, находящимся в средней группе риска венозного тромбоза, рекомендуется проводить скрининг на врожденные тромбофилии для уточнения риска.

6. Необходимо обсуждать назначение тромбопрофилактики при расчете индивидуального риска более 0,45.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Проверена первичная документация (копии выписок из историй болезни, анкеты, журнал учета наличия врожденных тромбофилий, компьютерная база данных, соответствие дизайна исследования). Основные положения диссертации доложены на Юбилейной Конференции, посвященной 170-летию Госпитальной Терапевтической Клиники (Москва, 2016 г.), на XXI Национальном конгрессе с международным участием «Тромбозы, кровоточивость, и постоянное внутрисосудистое свертывание крови» (Санкт-Петербург, 2017 г.), 19-ой Международной конференции Дунайской Лиги по борьбе с тромбозами и геморрагиями (Скопье, 2017г.).

Апробация диссертации состоялась 30 марта 2018 года на заседании кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки цели и задач, их теоретической и практической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях, на международных и всероссийских конференциях и их внедрения в практику и учебный процесс. Практическая реализация заключалась в личном проведении ПЦР-диагностики тромбофилий всех пациентов, в организации и интерпретации результатов, полученных при обследовании, в статистической обработке и анализе полученных данных.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования используются в клинической практике ГБУЗ "ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ", в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и при чтении лекций Всероссийской Ассоциации тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А.Шмидта- Б.А.Кудряшова.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.04 Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 5.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов собственных данных, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературных источников, включающего 10 отечественных и 206 зарубежных источников. Диссертация содержит 36 таблиц, 61 рисунок.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В ходе работы с 2015 по 2017 гг. было обследовано 177 пациентов, находящихся в терапевтическом и кардиологическом отделениях ГБУЗ "ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ", с артериальными и венозными тромбозами, представленными тромбозами глубоких (ТГВ) и поверхностных вен (ТПВ) верхних и нижних конечностей, ТЭЛА, ОИМ и ОНМК, а также пациенты у которых были эпизоды, как артериальных, так и венозных тромбозов. Возникал вопрос куда отнести пациентов, перенесших артериальные и венозные тромбозы в разные периоды времени, проводить ли деление данных пациентов по группам в зависимости от первого эпизода тромбозов, либо выделить их отдельно. Для решения этого вопроса был проведен кластерный анализ, в ходе которого выявлено, что данных пациентов необходимо выделить в отдельную группу сочетанных тромбозов, так как данный вариант патологии является не промежуточным между артериальными и венозными тромбозами, а более тяжелым.

В результате было решено разделить пациентов на 3 группы: 1 группа – 79 пациентов с венозными тромбозами (36 мужчин и 43 женщины, средний возраст –  $56,76 \pm 15,570$ ); 2 группа – 70 больных артериальными тромбозами (49 мужчин и 21 женщин, средний возраст –  $55,19 \pm 13,722$ ); 3 группа – 28 лиц с сочетанием артериальных и венозных тромбозов (18 мужчин и 10 женщин, средний возраст –  $64,68 \pm 15,280$ ) (Таблица 1).

Группу контроля составили 83 человека (35 мужчин и 48 женщин, средний возраст –  $43,95 \pm 18,136$ ), не имеющих тромбозов на момент исследования и в анамнезе, представленными пациентами стационара, а также здоровыми добровольцами.

Критериями включения в исследование были возраст больше 18 лет; наличие тромбоза, инструментально подтвержденного в данный момент или в анамнезе; согласие пациента на исследование. Критерии исключения были возраст меньше 18 лет; беременность и 6 недель после нее; онкология.

Диагностика тромбозов осуществлялась в соответствии с принятыми в настоящее время российскими рекомендациями. За время госпитализации у всех испытуемых были собраны анамнез, данные физикального, лабораторного и инструментального исследований. Всем лицам, включенным в исследование, проводился анализ на наиболее часто встречающиеся тромбофилии: мутации G1691A (фактор V Leiden) в гене фактора V свертывающей системы крови, G20210A в гене протромбина, полиморфизм C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), а также полиморфизм в гене SERPINE1 (PAI-1 675) ингибитора активатора плазминогена-1. ДНК-диагностику методом Real time проводили в группе исследования и коррекции генома человека в лаборатории биотехнологии ФГБУН Института Биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова Российской академии наук.

**Таблица 1 – Средний возраст по группам**

Вид тромбоза	M	N	$\sigma$	m
Нет тромбоза	43,95	83	18,136	1,991
Венозный тромбоз	56,76	79	15,57	1,752
Артериальный тромбоз	55,19	70	13,722	1,64
Сочетание венозного и артериального тромбозов	64,68	28	15,28	2,888
Всего	53,1	260	17,269	1,071

*Примечание: M – средний возраст, N – количество пациентов,  $\sigma$  – среднеквадратическое отклонение*

Из 79 пациентов с ОИМ (60 пациентов из группы с артериальными тромбозами и 19 пациентов с сочетанными тромбозами) 63 пациентам была проведена коронарография, из них у 28 пациентов был выявлен ОИМ без обструктивного коронарного атеросклероза (MINOCA – myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries), т.е. стеноз коронарных артерий составлял <50%. Было решено выделить их в отдельную подгруппу пациентов. Группу сравнения составили 27 мужчин (средний возраст –  $63,00 \pm 14,23$ ) и 8 женщин (средний возраст  $72,5 \pm 11,96$ ) перенесших ОИМ с обструктивным коронарным атеросклерозом (стеноз коронарных артерий >50%). Среди пациентов с MINOCA было 18 мужчин (средний возраст –  $43,11 \pm 9,45$ ) и 10 женщин (средний возраст  $63,00 \pm 13,67$ ), группы сопоставимы по полу.

#### **Статистическая обработка материала**

Статистический анализ выполнялся с использованием программы IBM SPSS Statistic Версия 28 [Герасимов А. Н., 2007]. Применялись методы описательной статистики, непараметрические и параметрические методы. Статистическая значимость показателей была

определена как  $p < 0,05$  и оценивалась точным методом при помощи  $\chi^2$ . Если значение  $p$  было меньше 0,001, то  $p$  указывалась в формате “ $p < 0,001$ ”.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате проведения генетического исследования среди 260 исследуемых в группах с тромбозами были обнаружены 3 носителя гомозиготной формы мутации V фактора Leiden (1,2%), 7 носителей гетерозиготной мутации V фактора Leiden (2,7%) (Таблица 2). Была выявлена 1 гомозиготная мутация протромбина G20210A (0,4%) в группе с артериальными тромбозами, 10 лиц с гетерозиготной мутацией протромбина G20210A (3,8%). Во всех группах было выявлено 22 носителя гомозиготной формы мутации полиморфизма МТГФР С677Т (8,5%) и 108 человек с гомозиготной формой МТГФР Т677Т (41,5%). Гомозиготная мутация полиморфизма PAI-1 675 4G/4G выявлена у 82 пациентов (31,5%), а гетерозиготное носительство PAI-1 675 5G/4G у 129 (49,6%). Мутация Leiden не была обнаружена ни у одного пациента из группы контроля, гомозиготные формы протромбина G20210A были только среди пациентов с тромбозами, 1 пациент с гетерозиготной мутацией был в контрольной группе.

**Таблица 2 – Частоты генотипов в исследуемых группах**

Ген, мутация	Генотип	Контроль	BT	AT	BT + AT	%
F5, Фактор V Leiden, G1691A	G/G	0,319	0,288	0,250	0,104	96,2
	G/A	0,000	0,012	0,015	0,000	2,7
	A/A	0,000	0,004	0,004	0,004	1,2
F2, протромбин, G20210A	G/G	0,315	0,285	0,262	0,096	95,8
	G/A	0,004	0,019	0,004	0,012	3,8
	A/A	0,000	0,000	0,004	0,000	0,4
MTHFR, МТГФР C677T	C/C	0,142	0,150	0,146	0,062	50,0
	C/T	0,158	0,123	0,100	0,035	41,5
	T/T	0,019	0,031	0,023	0,012	8,5
SERPINE1, PAI-1 675	5G/5G	0,065	0,050	0,046	0,027	18,8
	5G/4G	0,142	0,181	0,123	0,050	49,6
	4G/4G	0,112	0,073	0,100	0,031	31,5

*Список сокращений: F5 – ген фактора V; Фактор V Leiden, G1691A – мутация в гене V фактора; F2 – ген протромбина; протромбин, G20210A – мутация в гене протромбина; SERPINE1 – ген ингибитора активатора плазминогена-1, PAI-1 675 – мутация в гене ингибитора активатора плазминогена-1. BT – венозный тромбоз; AT – артериальный тромбоз; BT + AT – сочетанный тромбоз.*

Было выявлено, что при наличии мутации фактора V Leiden относительный риск (ОР) развития венозных тромбозов был в 2,105 раза выше, чем при отсутствии мутации (Доверительный интервал (ДИ) – 1,789 – 2,481,  $p = 0,034$ ), а ОР развития артериальных тромбозов выше в 2,277 раза (ДИ – 1,898 – 2,732,  $p = 0,019$ ). Риск развития сочетанных

тромбозов был в 3,205 раза выше (ДИ – 1,656 – 6,211,  $p = 0,049$ ) при мутации протромбина G20210A. Другие мутации также повышали риск развития венозных и артериальных тромбозов, но различия были статистически не достоверны. ОР развития MINOCA при носительстве мутации фактора V Leiden составил 2,458 (ДИ – 1,806 – 3,346,  $p = 0,034$ ) (Таблица 3). В нашем исследовании частота тромбоза коронарных сосудов была выше среди пациентов с MINOCA ( $p = 0,001$ ), но не было найдено статистически значимых различий по мутациям и их сочетаниям среди пациентов с тромбозом коронарных артерий и без тромбоза.

При оценке влияния ИМТ было выявлено, что при избыточной массе тела риск развития венозных тромбозов повышался в 2,110 раза (ДИ – 1,224 - 3,636,  $p = 0,005$ ). При ожирении I степени ОР составил 2,551 (ДИ – 1,456 - 4,464,  $p = 0,001$ ), при ожирении II степени – 2,882 (ДИ – 1,377 - 6,024,  $p = 0,019$ ). Повышение ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup> приводило к повышению риска в 3,472 раза (ДИ – 1,887 - 6,41,  $p = 0,001$ ). Не было выявлено достоверного влияния повышенного ИМТ на риск развития ОИМ и ОНМК. Риск развития сочетанных тромбозов повышался с увеличением степени ожирения, однако, различия были не достоверны ( $p > 0,05$ ) (Таблица 4).

В связи с тем, что была найдена корреляция между ожирением, тромбофилиями и тромбозами, было решено разделить пациентов на 2 группы: пациентов с сочетанием двух факторов – повышенного ИМТ и тромбофилий; пациентов с одним фактором – наличие либо тромбофилии, либо повышенного ИМТ, либо отсутствие факторов. Было выявлено, что при сочетании тромбофилий и повышенного ИМТ риск развития венозных тромбозов повышался в 2,075 раза (ДИ – 1,414 – 3,040,  $p < 0,001$ ). ОР развития артериальных тромбозов при сочетании двух факторов был также выше, однако, различия были не достоверны. Для сочетанных тромбозов ОР составлял 1,887 (ДИ – 0,975–3,650,  $p = 0,044$ ) (Таблица 5).

В исследовании проведена оценка риска развития тромбоза при сочетании висцерального ожирения с тромбофилиями (Таблица 6). Критерием висцерального ожирения у женщин был объем талии более 80 см, у мужчин – более 94 см [114]. У женщин ОР развития венозного тромбоза при сочетании висцерального ожирения с тромбофилиями составил 4,016 (ДИ – 1,890-8,547,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами без висцерального ожирения, а ОР развития сочетанных тромбозов был выше в 5,405 раз (ДИ – 1,261-23,256,  $p = 0,011$ ). Риск развития артериальных тромбозов был выше, но различия были не достоверны. У мужчин ОР развития венозного тромбоза при сочетании висцерального ожирения с тромбофилиями составил 1,786 (ДИ – 1,019-3,12,  $p = 0,024$ ) по сравнению с пациентами без висцерального ожирения. Риск развития артериальный и сочетанных тромбозов был выше, но различия были не достоверны.

Таблица 3 – Относительный риск развития тромбозов при врожденных тромбофилиях

Мутация	Есть мутация, есть тромбоз	Есть мутация, нет тромбоза	Нет мутации, есть тромбоз	Нет мутации, нет тромбоза	p	ОР	ДИ ОР: от	ДИ ОР: до
венозные тромбозы								
FV	4	0	75	83	0,034	2,105	1,789	2,481
PRO	5	1	74	82	0,094	1,757	1,185	2,604
MTHFR	40	46	39	37	0,395	0,907	0,661	1,242
PAI-1	66	66	13	17	0,324	1,153	0,741	1,799
артериальные тромбозы								
FV	5	0	65	83	0,019	2,277	1,898	2,732
PRO	2	1	68	82	>0,05	1,471	0,648	3,333
MTHFR	32	46	38	37	>0,05	0,810	0,572	1,145
PAI-1	58	66	12	17	>0,05	1,130	0,705	1,812
сочетанные тромбозы								
FV	1	0	27	83	>0,05	4,074	2,936	5,654
PRO	3	1	25	82	0,049	3,205	1,656	6,211
MTHFR	12	46	16	37	>0,05	0,685	0,358	1,312
PAI-1	21	66	7	17	>0,05	0,828	0,400	1,712
MINOCA								
FV	4	0	24	35	0,034	2,458	1,806	3,346
PRO	2	2	26	33	>0,05	1,135	0,409	3,155
MTHFR	16	14	12	21	>0,05	1,466	0,836	2,571
PAI-1	25	26	3	9	>0,05	1,961	0,708	5,435

Примечание: FV – мутация фактора V Leiden, PRO – протромбина G20210A, MTHFR – МТГФР C677T, PAI-1 – полиморфизм PAI-1.

**Таблица 4 – Относительный риск развития тромбозов в зависимости от ИМТ**

ИМТ	Есть ↑ИМТ, есть тромбоз	Есть ↑ИМТ, нет тромбоза	Нет ↑ИМТ, есть тромбоз	Нет ↑ИМТ, нет тромбоза	p	ОР	ДИ ОР: от	ДИ ОР: до
венозные тромбозы								
25,0-29,9	27	53	16	84	0,005	2,110	1,224	3,636
30,0-34,9	20	29	16	84	0,001	2,551	1,456	4,464
35,0–39,9	6	7	16	84	0,019	2,882	1,377	6,024
≥40	10	8	16	84	0,001	3,472	1,887	6,41
артериальные тромбозы								
25,0-29,9	20	60	31	69	> 0,05	0,806	0,500	1,302
30,0-34,9	10	39	31	69	> 0,05	0,658	0,352	1,23
35,0–39,9	3	10	31	69	> 0,05	0,745	0,265	2,096
≥40	5	13	31	69	> 0,05	0,896	0,403	1,996
сочетанные тромбозы								
25,0-29,9	9	71	7	93	> 0,05	1,608	0,626	4,132
30,0-34,9	7	42	7	93	> 0,05	2,041	0,758	5,495
35,0–39,9	2	11	7	93	> 0,05	2,198	0,510	9,434
≥40	3	15	7	93	> 0,05	2,381	0,680	8,333

*Примечание: ИМТ – индекс массы тела.*

**Таблица 5 – Относительный риск развития тромбоза при сочетании врожденных тромбофилий с избыточной массой тела или ожирением**

Факторы риска	2 фактора, есть тромбоз	2 фактора, нет тромбоза	1 фактор, есть тромбоз	1 фактор, нет тромбоза	p	ОР	ДИ ОР: от	ДИ ОР: до
Венозные тромбозы	57	33	22	50	<0,001	2,075	1,414	3,040
Артериальные тромбозы	34	33	36	50	>0,05	1,212	0,861	1,709
Сочетанные тромбозы	17	33	11	50	0,044	1,887	0,975	3,650

*Примечание: 2 фактора – сочетание врожденных тромбофилий с избыточной массой тела или ожирением; 1 фактор – наличие либо врожденной тромбофилии, либо избыточной массой тела/ожирением, либо отсутствие факторов.*

**Таблица 6 – Относительный риск развития тромбоза у мужчин и женщин при сочетании висцерального ожирения и тромбофилий**

Вид тромбоза	Есть висцеральное ожирение и тромбофилия, есть тромбоз	Есть висцеральное ожирение и тромбофилия нет тромбоза	Нет висцерального ожирения, есть тромбоз	Нет висцерального ожирения, нет тромбоза	p	ОР	ДИ ОР: от	ДИ ОР: до
женщины								
Венозные тромбозы	33	15	6	29	<0,001	4,016	1,890	8,547
Артериальные тромбозы	9	15	9	29	>0,05	1,582	0,733	3,413
Сочетанные тромбозы	8	15	2	29	0,011	5,405	1,261	23,256
мужчины								
Венозные тромбозы	24	15	10	19	0,024	1,786	1,019	3,125
Артериальные тромбозы	24	15	22	19	>0,05	1,147	0,786	1,672
Сочетанные тромбозы	7	15	8	19	>0,05	1,074	0,462	2,500

*Примечание: висцеральное ожирение – при ОТ более 80 см у женщин, ОТ более 94 см у мужчин.*

В нашем исследовании также рассматривалось влияние сопутствующей патологии и ее продолжительности на риск развития тромбозов. Среди пациентов с венозными тромбозами чаще всего встречалась ИБС: атеросклеротический кардиосклероз ( $p < 0,001$ ), бронхиальная астма (БА) ( $p = 0,012$ ), при этом частота пациентов с венозными тромбозами была больше при длительности ИБС менее 1 года и более 15 лет ( $p = 0,025$ ). При наличии варикозного расширения вен нижних конечностей увеличивалась частота венозных ( $p = 0,004$  – ТГВ и ТПВ;  $p = 0,016$  – ТЭЛА) и сочетанных тромбозов ( $p = 0,046$ ). У лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа частота венозных ( $p = 0,006$ ), артериальных ( $p = 0,001$ ) и смешанных тромбозов ( $p = 0,001$ ) была выше, чем в группе контроля. Доля пациентов с венозными тромбозами была больше при длительности СД менее 4 лет и более 15 лет ( $p = 0,044$ ). Гипертоническая болезнь (ГБ) 2-3 степени приводила к повышению частоты венозных ( $p = 0,001$ ), артериальных ( $p < 0,001$ ) и сочетанных тромбозов ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с артериальными тромбозами была больше при увеличении длительности ГБ ( $p = 0,025$ ). Фибрилляция предсердий (ФП) приводила к повышению частоты венозных ( $p = 0,051$ ), сочетанных тромбозов ( $p < 0,001$ ) и ОИМ ( $p = 0,044$ ). Кроме того, значима длительность ФП – пациентов с тромбозом было больше при продолжительности ФП менее 1 года и более 5 лет ( $p = 0,003$ ). С увеличением стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA увеличивалась частота венозных ( $p < 0,001$ ), артериальных ( $p < 0,001$ ) и сочетанных тромбозов ( $p < 0,001$ ).

#### **Модель и алгоритм расчета риска развития венозного тромбоза**

Для прогнозирования венозного тромбоза по данным известным на момент госпитализации был осуществлен регрессионный анализ, в качестве факторов риска были рассмотрены такие данные пациента, как пол, возраст, курение в данный момент, злоупотребление алкоголем, наследственная отягощенность, случаи ранней смерти в семье, отягощенный акушерский анамнез, рост, вес, объем талии, ИМТ. Также в регрессионный анализ были включены такие известные факторы риска, как прием оральных контрацептивов, гормональная заместительная терапия, ортопедические операции, варикозное расширение вен нижних конечностей, оперативные вмешательства, установка подключичного катетера, длительная иммобилизация, длительная гиподинамия, путешествия на дальние расстояния, обострение воспалительных заболеваний кишечника, травмы, обострение заболеваний суставов. В анализе было учтено наличие следующих заболеваний – ИБС и ее длительность, нестабильная стенокардия, СД и его длительность, ГБ и ее длительность, ФП и ее длительность, ХСН по NYHA, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), БА и ее длительность, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, заболевания щитовидной железы. Также учитывалось наличие врожденных тромбофилий – мутации фактора V Leiden, протромбина G20210A, MTHFR C677T, PAI-1.

В ходе регрессионного анализа было получено, что для прогнозирования венозного тромбоза у больных необходимо учитывать наличие таких данных (Таблица 7), как возраст, вес и рост пациента, случаи ранней смерти в семье, из факторов риска - наличие травмы, оперативного вмешательства, из сопутствующих заболеваний – ИБС, ХСН по NYHA, ХОБЛ, обострение воспалительных заболеваний кишечника, длительность БА, ФП и СД. Из врожденных тромбофилий необходимо учитывать сочетания мутаций, присутствие мутаций фактора V Leiden, протромбина G20210A, полиморфизмов MTHFR C677T и PAI-1.

**Таблица 7 – Регрессионные коэффициенты прогноза наличия венозного тромбоза**

Фактор	B	$\beta$
(Константа)	-2,4813	–
ХСН по NYHA	0,1105	0,245
Вес пациента (кг)	0,0031	0,140
Возраст пациента на момент осмотра	0,0124	0,441
ХОБЛ	-0,2923	-0,458
Случаи ранней смерти в семье	-0,1344	-0,095
Мутация фактора V Leiden	0,1960	0,062
Длительность бронхиальной астмы	0,0042	0,114
Травма	0,2550	0,098
Рост пациента (см)	0,0126	0,220
Оперативные вмешательства	0,3303	0,074
Есть ли сочетание мутаций	0,2300	0,230
Длительность фибрилляции предсердий	-0,0041	-0,113
Ишемическая болезнь сердца	-0,0915	-0,177
Заболевания тонкого и толстого кишечника	0,2932	0,103
Полиморфизм MTHFR C677T	-0,1853	-0,185
Длительность сахарного диабета	0,0018	0,070
Мутация протромбина G20210A	0,1000	0,035
Полиморфизм PAI-1	-0,0101	-0,008

*Примечание: B - нестандартизованные коэффициенты,  $\beta$  – стандартизованные коэффициенты*

В соответствие с полученной таблицей величина риска для прогноза наличия венозного тромба рассчитывается как:

Риск развития венозного тромбоза =  $-2,4813 + 0,1105 \times (\text{ХСН по NYHA}) + 0,0031 \times (\text{вес пациента}) + 0,0124 \times (\text{возраст}) - 0,2923 \times (\text{ХОБЛ}) - 0,1344 \times (\text{случаи ранней смерти в семье}) + 0,1960 \times (\text{мутация фактора V Leiden}) + 0,0042 \times (\text{длительность БА}) + 0,2550 \times (\text{травма}) + 0,0126 \times (\text{рост}) + 0,3303 \times (\text{оперативные вмешательства}) + 0,2300 \times (\text{есть ли сочетание мутаций}) - 0,0041 \times (\text{длительность ФП}) - 0,0915 \times (\text{ИБС}) + 0,2932 \times (\text{обострение воспалительных заболеваний кишечника}) - 0,1853 \times (\text{полиморфизм MTHFR C677T}) + 0,0018 \times (\text{длительность СД}) + 0,1000 \times (\text{мутация протромбина G20210A}) - 0,0101 \times (\text{полиморфизм PAI-1})$ , где:

- ХСН по NYHA (0 – Нет ХСН, 1 – I ФК по NYHA, 2 – II ФК по NYHA, 3 – III ФК по NYHA, 4 – IV ФК по NYHA);

- вес пациента, кг;

- возраст, лет;

- ХОБЛ (0 – Нет ХОБЛ, 1 – Стадия I: легкое течение ХОБЛ, 2 – Стадия II: среднетяжелое течение ХОБЛ, 3 – Стадия III: тяжелое течение ХОБЛ, 4 – Стадия IV: крайне тяжелое течение ХОБЛ);

- случаи ранней смерти в семье (0 – не было, 1 – были случаи ранней смерти в семье);

- мутация фактора V Leiden (0 – нет мутации, 1 – есть мутация);

- длительность БА, лет;

- травма (0 – не было травмы, 1 – была травма);

- рост пациента, см;

- оперативные вмешательства (0 – не было операций, 1 – была операция);

- есть ли сочетание мутаций (0 – нет сочетания мутаций, 1 – есть сочетание мутаций);

- длительность ФП, лет;

- ИБС (0 – Нет ИБС, 1 – ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, 2 – ИБС: постинфарктный кардиосклероз, 3 – ИБС: стабильная стенокардия напряжения, 4 – ИБС: вазоспастическая стенокардия);

- обострение воспалительных заболеваний кишечника (0 – нет обострения воспалительных заболеваний кишечника, 1 – есть обострение воспалительных заболеваний кишечника);

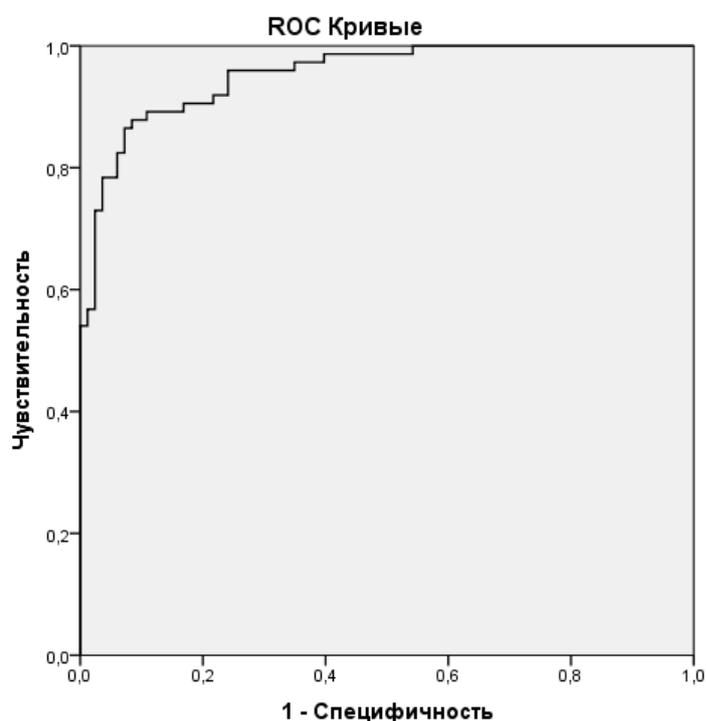
- полиморфизм MTHFR C677T (0 – нет мутации, 1 – есть мутация);

- длительность СД, лет;

- мутация протромбина G20210A (0 – нет мутации, 1 – есть гетерозиготное носительство, 2 – гомозиготное носительство);

- полиморфизм PAI-1 (0 – нет мутации, 1 – есть мутация).

Полученная формула показала достаточную высокую прогностическую точность и клиническую ценность. Для анализа точности прогнозирования была рассчитана ROC-кривая (Рисунок 1).



**Рисунок 1 – ROC-кривая прогноза наличие венозного тромбоза с учетом врожденных тромбофилий. Площадь под ROC-кривой – 95,3.**

Далее для перевода риска в вероятность тромбоза нами было рассчитано совместное распределение риска и наличия тромбоза. Далее были выделены три группы риска и получена таблица 8. В нашем исследовании в группе с низким риском венозного тромбоза было 2% пациентов с тромбозами, в группе со средним риском – 22,6% с тромбозами, в группе с высоким риском – 63,2%, а в группе с очень высоким риском почти 100%.

**Таблица 8 – Распределение пациентов с венозными тромбозами по группам риска**

Группы риска развития венозного тромбоза		Нет тромбоза	Есть тромбоз	Всего	Доля, %
Низкий	до 0,2615	50	1	51	2,0
Средний	от 0,2615 до 0,45	24	7	31	22,6
Высокий	от 0,45 до 0,627	7	12	19	63,2
Очень высокий	от 0,627	2	54	56	96,4
Всего		83	74	157	47,1

### Расчет риска венозного тромбоза на примере виртуального пациента

Для того чтобы показать значение совместного влияния врожденных тромбофилий и ожирения, а также удобство использования нашей МРР риска, было принято решение продемонстрировать МРР расчета риска на виртуальной пациентке. Так мы сравним пациентку без мутаций с подобной пациенткой с разными мутациями и весом.

Допустим, что у пациентки 35 лет (рост – 160 см, вес – 58 кг, ИМТ – 22,66 кг/м<sup>2</sup>) нет врожденных тромбофилий и сопутствующей патологии. В таблице 9 приведен алгоритм расчета риска венозного тромбоза для данной пациентки. Из нашей прогностической МРР следует, что риск составляет 0,14, соответственно, пациентка находится в группе низкого риска венозного тромбоза.

**Таблица 9 – Модель расчета риска виртуального пациента**

Фактор	В	Пациент	В
(Константа)	-2,4813	–	-2,4813
ХСН по NYHA	0,1105	0	0
Вес пациента (кг)	0,0031	60	0,1822
Возраст пациента на момент осмотра	0,0124	40	0,43319
ХОБЛ	-0,2923	0	0
Случаи ранней смерти в семье	-0,1344	0	0
Мутация фактора V Leiden	0,1960	0	0
Длительность бронхиальной астмы	0,0042	0	0
Травма	0,2550	0	0
Рост пациента (см)	0,0126	160	2,00922
Оперативные вмешательства	0,3303	0	0
Есть ли сочетание мутаций	0,2300	0	0
Длительность фибрилляции предсердий	-0,0041	0	0
Ишемическая болезнь сердца	-0,0915	0	0
Заболевания тонкого и толстого кишечника	0,2932	0	0
Полиморфизм MTHFR C677T	-0,1853	0	0
Длительность сахарного диабета	0,0018	0	0
Мутация протромбина G20210A	0,1000	0	0
Полиморфизм PAI-1	-0,0101	0	0
Риск развития венозного тромбоза	0,1433		

*Примечание: Пациент – коды для рассматриваемого случая, В - нестандартизованные коэффициенты*

При наличии у пациентки избыточной массой тела (рост – 160 см, вес – 68 кг, ИМТ – 26,56 кг/м<sup>2</sup>) риск развития венозного тромбоза составит – 0,17 (низкий риск), при ожирении I степени (рост – 160 см, вес – 79 кг, ИМТ – 30,86 кг/м<sup>2</sup>) риск составит 0,21 (низкий риск), при II степени (рост – 160 см, вес – 90 кг, ИМТ – 35,16 кг/м<sup>2</sup>) риск будет равен 0,24 (низкий риск). Только при III степени риск составит 0,29 (рост – 160 см, вес – 105 кг, ИМТ – 41,02 кг/м<sup>2</sup>), соответственно пациентка попадает в группу среднего риска развития венозного тромбоза. Следовательно, при отсутствии мутаций пациентка в группе среднего риска развития венозного тромбоза только при ожирении III степени (Таблица 10).

Если у пациентки будет носительство одной легкой мутации, для примера мы выбрали полиморфизм PAI-1, то риск развития тромбоза в зависимости от ИМТ будет примерно такой же. Если у пациентки будет сочетание двух слабых мутаций (полиморфизм МТГФР С677Т и PAI-1), то пациентка попадет в группу среднего риска уже при наличии ожирения II степени. При наличии гетерозиготного носительства мутации протромбина G20210A пациентка будет в группе среднего риска даже при избыточной массе тела. При сочетании данной мутации с полиморфизмом МТГФР С677Т средний риск развития тромбоза будет даже при нормальном весе, а при сочетании с полиморфизмом PAI-1 риск будет высоким при любом ИМТ. При гомозиготном носительстве протромбина G20210A и мутации фактора V Leiden высокий риск развития тромбоза будет при ожирении III степени. При сочетании мутаций протромбина G20210A или фактора V Leiden с полиморфизмом МТГФР С677Т средний риск развития тромбоза будет при нормальном весе и избыточной массе тела, а при любой степени ожирения риск будет высоким. В сочетании с полиморфизмом PAI-1 риск будет высоким при нормальном весе и избыточной массе тела, а при ожирении риск будет очень высоким. При сочетании мутации протромбина G20210A и мутации фактора V Leiden риск будет очень высоким при любой массе тела.

Помимо наличия мутаций и повышенного ИМТ, на риск развития тромбоза будут влиять возраст, ИБС, ХСН, ХОБЛ, случаи ранней смерти в семье, недавние травмы и оперативные вмешательства, заболевания тонкого и толстого кишечника, а также длительность БА, ФП и СД. Так, если пациентка с мутацией фактора V Leiden и полиморфизмом PAI-1 будет страдать СД 2 типа в течение 3 лет, а БА в течение 8 лет, то риск развития венозного тромбоза будет очень высоким уже при избыточной массе тела и составит 0,63.

Для удобства использования данная МРР будет доступна на сайте <http://1mgmu.com>.

**Таблица 10 – Уровни риска развития венозного тромбоза у виртуальной пациентки в зависимости от наличия мутаций и повышенного ИМТ**

Вес	ИМТ	Без мутаций	PAI-1	MTHFR + PAI-1	F2 G/A	F2 G/A + MTHFR	F2 A/A	F5 Leiden	F5 Leiden + MTHFR	F2 A/A + MTHFR	F2 G/A + PAI-1	F2 A/A + PAI-1	F5 Leiden + PAI-1	F5 Leiden + F2 G/A
Нормальный вес	23,44	0,14	0,13	0,18	0,24	0,29	0,34	0,34	0,38	0,39	0,46	0,56	0,56	0,67
Избыточная масса тела	26,56	0,17	0,16	0,21	0,27	0,32	0,37	0,37	0,42	0,42	0,49	0,59	0,59	0,70
Ожирение I степени	30,86	0,21	0,20	0,24	0,31	0,35	0,41	0,41	0,45	0,45	0,53	0,63	0,63	0,74
Ожирение II степени	35,16	0,24	0,23	0,28	0,34	0,39	0,44	0,44	0,48	0,49	0,56	0,66	0,66	0,77
Ожирение III степени	41,02	0,29	0,28	0,33	0,39	0,44	0,49	0,49	0,53	0,54	0,61	0,71	0,71	0,82

Список сокращений: PAI-1 – мутация в гене ингибитора активатора плазминогена-1; MTHFR – мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы; F2 G/A – гетерозиготная мутация в гене протромбина; F2 A/A – гомозиготная мутация в гене протромбина; F5 Leiden – мутация в гене V фактора.

■ низкий риск

■ средний риск

■ высокий риск

■ очень высокий риск

## ВЫВОДЫ

1. Риск развития венозных тромбозов выше в 2,1 раза при носительстве мутации фактора V Leiden, по сравнению с пациентами без мутации. При сочетании тромбофилий (мутации в генах фактора V Leiden, протромбина G20210A, полиморфизмов метилентетрагидрофолатредуктазы C677T и ингибитора активатора плазминогена-1) с повышенным ИМТ риск развития венозных тромбозов возрастает в 2 раза по сравнению с пациентами без сочетания тромбофилий и повышенного ИМТ.

2. Риск развития артериальных тромбозов выше в 2,3 раза при носительстве мутации фактора V Leiden, по сравнению с пациентами без мутации. При сочетании врожденных тромбофилий и повышенного ИМТ не было найдено достоверных различий в увеличении риска развития артериальных тромбозов.

3. Риск развития сочетанных тромбозов выше в 3,2 раза при носительстве мутации протромбина G20210A, по сравнению с пациентами без мутации. При сочетании тромбофилий (мутации в генах фактора V Leiden, протромбина G20210A, полиморфизмов метилентетрагидрофолатредуктазы C677T и ингибитора активатора плазминогена-1) с повышенным ИМТ риск развития венозных тромбозов увеличивается в 1,8 раза по сравнению с пациентами без сочетания тромбофилий и повышенного ИМТ.

4. Риск развития инфаркта миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза (стеноз <50%) выше в 2,5 раза при носительстве мутации фактора V Leiden. При сочетании врожденных тромбофилий и повышенного ИМТ не было найдено достоверных различий в повышении риска развития инфаркта миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза.

5. Полученная нами модель расчета риска венозных тромбозов показала высокую прогностическую точность (площадь под ROC-кривой – 95,3 %). В данной модели помимо известных факторов риска, ИМТ, врожденных тромбофилий, учитывается наличие и длительность сопутствующей патологии. Использование данной модели поможет выявлять пациентов, находящихся в высокой группе риска развития венозного тромбоза.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Персонализированный подход к пациенту, заключающийся в индивидуальном расчете риска развития венозных тромбозов с использованием нашей прогностической модели, позволит проводить профилактику в должном объеме. Следует обсуждать необходимость тромбопрофилактики при индивидуальном риске более 0,45.

2. Пациентам, которым ранее не проводилась диагностика наличия тромбофилий, находящимся в средней группе риска венозного тромбоза, рекомендуется проводить скрининг на врожденные тромбофилии для уточнения риска.

3. Проведение мероприятий по снижению избыточной массы тела позволит снизить риск развития тромбоза.

4. При выявлении у пациентов мутации фактора V Leiden рекомендуется проведение профилактических мероприятий для снижения риска развития тромбоза как артерий, так и вен.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Голубь А.В.**, Попова Л.В., Шелест Е.А., Патрушев Л.И., Коваленко Т.Ф., Беленков Ю.Н. Оценка сочетания влияния врожденных тромбофилий и повышенного ИМТ на риск развития венозных тромбозомболических осложнений. // **Современные технологии в медицине** – 2016. Том 8, № 4. –С. 285-287

2. Бокарев И.Н., Попова Л.В., **Голубь А.В.**, Коваленко Т.Ф., Кондратьева Т.Б., Патрушев Л.И. Влияние тромбофилий в сочетании с другими факторами риска на развитие тромбозов. // **Качество и жизнь** – 2016. Том 4, № 12. –С. 408-416.

3. Беленков Ю.Н., **Голубь А.В.**, Попова Л.В., Шелест Е.А., Патрушев Л.И., Кондратьева Т.Б., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Оценка влияния тромбофилий и повышенного ИМТ на риск развития венозных тромбозов. // **Клиническая медицина** – 2017. № 6. –С. 544-548

4. **A.V. Golub**, I.N. Popova, E.A. Shelest, L.I. Patrushev, T.F. Kovalenko, T.B. Kondratieva, Y.N. Belenkov. Assessment of the influence of inherited thrombophilia combined with elevated body mass index on the risk of venous thrombosis. // Abstract book «19th International Meeting Danubian League against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders» 2017. –С. 7

5. **Голубь А. В.**, Бокарев И. Н., Попова Л. В., Каневская М. З., Кондратьева Т. Б., Хлевчук Т. В., Аксенова М. Б., Коваленко Т. Ф., Патрушев Л. И., Беленков Ю. Н. Тромбофилии и ожирение — сочетанные факторы риска тромбозов. // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. Материалы XXI Национального конгресса с международным участием «Тромбозы, кровоточивость и постоянное внутрисосудистое свертывание крови». 2017, № 15 –С. 30

6. Попова Л. В., Бокарев И. Н., **Голубь А. В.**, Каневская М. З., Хлевчук Т. В., Аксенова М. Б., Кондратьева Т. Б., Коваленко Т. Ф., Патрушев Л. И., Киреев С. В., Климовский С. Д., Беленков Ю. Н. Влияние врожденных тромбофилий на риск развития острого инфаркта миокарда у пациентов без гемодинамически значимых стенозов. // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. Материалы XXI Национального конгресса с международным участием

«Тромбозы, кровоточивость и постоянное внутрисосудистое свертывание крови». 2017, № 15 – С. 48

7. **Голубь А.В.**, Бокарев И.Н., Попова Л.В., Кондратьева Т.Б., Коваленко Т.Ф. 3, Патрушев Л.И. 3, Каневская М.З., Хлевчук Т.В., Аксенова М.Б., Жбанов К.А., Беленков Ю.Н. Влияние тромбофилий на риск инфаркта миокарда без коронарной обструкции. // Сборник тезисов 3-го международного Форума Антикоагулянтной и антиагрегантной Терапии. 2018, С. 18

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

F2 – ген протромбина

F5 – ген фактора V

MINOCA – myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза

PAI-1 675 – мутация в гене ингибитора активатора плазминогена-1

SERPINE1 – ген ингибитора активатора плазминогена-1

АТ – артериальный тромбоз

БА – бронхиальная астма

ВТ – венозный тромбоз

ВТЭ – венозный тромбоэмболизм

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

Протромбин, G20210A – мутация в гене протромбина

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТПВ – тромбоз поверхностных вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Фактор V Leiden, G1691A – мутация в гене V фактора

ФР – фактор риска

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность