

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

**ГОЛУБЬ Анна Витальевна**

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

14.01.04 Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
академик РАН, д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой госпитальной терапии №1  
**БЕЛЕНКОВ Юрий Никитич**

Москва – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Тромбозы венозных сосудов и их факторы риска .....	11
1.2 Тромбозы артериальных сосудов и их факторы риска .....	16
1.2.2 Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза.....	19
1.3 Тромбофилии и тромбозы .....	22
1.3.1 Тромбофилии и венозные тромбозы.....	22
1.3.2 Тромбофилии и артериальные тромбозы .....	25
1.3.3 Скрининг тромбофилий .....	27
1.4 Ожирение как общий фактор риска развития венозных и артериальных тромбозов .....	28
1.5 Модели расчета риска развития тромбозов.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1 Общая характеристика пациентов и кластерный анализ.....	344
2.2 Венозные тромбозы .....	41
2.3 Артериальные тромбозы .....	42
2.4 Сочетанные тромбозы .....	433
2.5 Статистическая обработка материала.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	46
3.1 Влияние врожденных тромбофилий на развитие различных видов тромбозов .....	466
3.2 Влияние избыточной массы тела и ожирения на риск развития тромбоза различной локализации .....	52
3.3 Влияние факторов и сопутствующей патологии на риск развития артериальных и венозных тромбозов.....	64
3.4 Анализ выживаемости и рецидивов различных видов тромбозов .....	77
3.5 Модель расчета риска развития тромбоза и клинические примеры.....	86
3.5.1 Модель и алгоритм расчета риска развития венозного тромбоза.....	86
3.5.2 Расчет риска венозного тромбоза на примере виртуального пациента ...	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	94
ВЫВОДЫ .....	100

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
Приложение А .....	130
Приложение Б .....	134
Приложение В.....	141
Приложение Г .....	144

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Увеличение продолжительности жизни и численности населения мира привело к переходу от инфекционных заболеваний, как основных причин смертности и инвалидности, к неинфекционным заболеваниям [83, 84]. Среди неинфекционных причин смертности на первый план выходят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [205]. В 2013 смертность от ССЗ составила 31% всех случаев смерти в мире и 50% смертности от неинфекционных заболеваний [34, 70, 204]. В понятие ССЗ входят ишемическая болезнь сердца (ИБС), острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК), артериальная гипертензия и венозный тромбоемболизм (ВТЭ), который включает в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА) [199]. По данным исследования Глобальное бремя болезней 2010 острый инфаркт миокарда (ОИМ) и ОНМК вместе служат причиной каждой четвертой смерти в мире [83]. По данным доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2015 год 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 [199, 205].

Данные о распространенности и смертности ВТЭ значительно ограничены, доступна только информация из нескольких крупных регионов. Известно, что ежегодно появляются 10 млн новых случаев ВТЭ по всему миру [85]. Смертность от ВТЭ в США достигает 300 000 – 600 000 случаев в год [60]. В Европе порядка 544 000 человек погибают от венозного тромбоза [75], при этом смерть от ВТЭ превышает случаи смертей от синдрома приобретённого иммунного дефицита (СПИД), рака молочной железы, рака простаты и автомобильных аварий, в совокупности [47]. В Российской Федерации по данным Ассоциации флебологов России ежегодно регистрируется около 80 000 новых случаев, что составляет население среднего города нашей страны. После 60 лет частота венозных тромбозов возрастает в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 000

населения в год. ТЭЛА регистрируют ежегодно с частотой 35 – 40 на 100 000 человек [1]. Непосредственную угрозу для жизни пациента представляет собой ТЭЛА, приводящая к высокому уровню летальности, однако, в отдаленном периоде после ТГВ формируется посттромботическая болезнь нижней конечности и хроническая постэмболическая легочная гипертензия. Оба осложнения приводят к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти [1].

Большое количество факторов влияют на развитие тромбозов, так для ССЗ на первый план выходят гипергликемия, курение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь (ГБ), висцеральное ожирение, для ВТЭ predisposing факторами риска являются травмы, операции, онкологические заболевания, химиотерапия, гормональные контрацептивы и гормональная заместительная терапия (ГЗТ), беременность, послеродовый период, иммобилизация, ожирение, пожилой возраст [141].

Одним из значимых факторов риска 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 39% взрослых имели избыточный вес, 13% страдали ожирением. Таким образом, около 1,9 миллиардов людей во всем мире имеют избыточный вес и 600 млн страдают ожирением [200]. По предварительным подсчетам примерно через 10 лет более половины населения будет страдать ожирением [63].

Распространённость тромбоза значительно возросла за последние 4 десятилетия. Если эта тенденция сохранится, то по прогнозам к 2030 году 25,4% людей умрут от ССЗ, главным образом от болезней сердца и ОНМК [198].

Значимым фактором риска тромбозов является тромбофилия – особенность организма, которая определяет его повышенную склонность к формированию внутрисосудистых тромбов в обычных ситуациях, даже при отсутствии иных факторов риска, и чаще всего передается по наследству. На сегодняшний день открыто большое количество врожденных тромбофилий, но не понятно почему существуют носители, у которых не развивается тромбоз, так называемые

бессимптомные носители [2]. И в тоже время встречаются до 50% людей, имевших эпизод тромбоза, у которых не было выявлено мутаций [187].

Продолжает обсуждаться вопрос о влиянии врожденных тромбофилий на развитие артериальных тромбозов, так у пациентов с венозными тромбозами в возрасте до 40 лет имеется повышенный риск развития ОИМ [23]. Также сообщается о частой встречаемости фактора V Leiden и мутации протромбина G20210A среди пациентов с ОИМ или ОНМК [187]. Возможно, повышение риска развития ОИМ возникает вследствие сочетания мутаций и факторов риска развития атеротромбоза [187]. Связь термолабильных генотипов МТГФР С677Т с инсультом является спорной, но данная мутация служит причиной повышения уровнями гомоцистеина, что повышает риск развития тромбоза [68].

Несмотря на связь тромбофилий с тромбозами ведутся споры относительно эффективности скрининга наследственных тромбофилий и необходимости профилактики у носителей мутаций [29, 50, 64, 119]. Например, по данным исследования MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis) выявление тромбофилии не снизило число рецидивов венозного тромбоза [23]. Но ни у кого не возникает сомнений, что скрининг наследственных тромбофилий нужно проводить при наличии отягощённого семейного анамнеза для выявления бессимптомных носителей мутаций [187], что позволит ограничить воздействие дополнительных факторов риска, таких как прием оральных контрацептивов, или назначать расширенную тромбопрофилактику перед оперативным вмешательством [23]. Другими показаниями к скринингу являются подозрение на антифосфолипидный синдром; выявление тромбоза в молодом возрасте (до 40 лет); прием оральных контрацептивов; планирование беременности при наличии ближайших родственников, перенесших ВТЭ; привычное невынашивание беременности [163, 206]. Эффективность скрининга наследственных тромбофилий для определения риска развития артериального тромбоза является спорной [106].

Несмотря на высокий уровень распространенности и смертности, тромбоз артериальных и венозных сосудов возможно предотвратить изменением образа

жизни и назначением немедикаментозных и медикаментозных профилактических мероприятий [86, 91].

Ранее в исследованиях оценивалось влияние одной мутации в сочетании с повышенным индексом массы тела (ИМТ) [121, 136, 148]. В нашем исследовании планируется изучение взаимосвязи разных врожденных тромбофилий с повышенным ИМТ, факторами риска и сопутствующей патологией для обоснования расширения списка показаний скрининга на врожденные тромбофилии. Будет создана модель расчета риска (МРР) венозного тромбоза с учетом четырех мутаций, предрасполагающих факторов и сопутствующей патологии.

### **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 РАІ-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 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.

## **Практическая значимость**

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 диссертации, 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 МИНОСА выше у носителей мутации фактора V Leiden.

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

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

5. Данную MPP 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.

### **Апробация работы**

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

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 гемorragиями (Скопье, 2017г.).

## **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.

## **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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Тромбозы венозных сосудов и их факторы риска

ВТЭ представляет собой понятие, объединяющее тромбоз подкожных, глубоких вен, а также легочную тромбоэмболию [1]. Заболеваемость ВТЭ значительно повысилась за последние десятилетия, что было выявлено в популяционном когортном исследовании всех жителей округа Олмстед, штат Миннесота, с 1981 по 2010 годам [73]. Данная тенденция является следствием увеличения распространенности ожирения, хирургических вмешательств, онкологических заболеваний и пареза нижних конечностей [73].

Механизм развития венозных тромбозов установил еще в 1884 году Рудольф Вирхов, описав три основные причины тромбоза («тромботическая триада»): замедление кровотока, повреждение сосудистой стенки и гиперкоагуляция [2, 18]. Венозные тромбозы рассматриваются как мультифакторное заболевание уже длительное время. Проф. Ф. Розендал (F.R. Rosendaal) приводил в пример детей с дефицитом протеинов С или S, у которых тромбоз развивался только после присоединения дополнительных факторов риска, таких как внутривенная инъекция или тяжелая сопутствующая патология [155]. В настоящий момент к факторам риска ВТЭ относят: возраст старше 40 лет, пол, этническую принадлежность, госпитализацию, венозный тромбоз в анамнезе, ожирение, ОНМК (парез нижних конечностей), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), дыхательную недостаточность, пневмонию, инфекцию, онкологические заболевания, тромбофилии, хронические воспалительные заболевания, наличие центрального венозного катетера, варикозного расширения вен нижних конечностей (ВРВНК), прием оральных контрацептивов и ГЗТ, а также путешествия на длительные расстояния [3, 35].

Современная классификация ВТЭ (Таблица 1) основана на разделении венозного тромбоза на спровоцированный (эпизод тромбоза, сформировавшийся

под воздействием фактора риска) и идиопатический (эпизод тромбоза, сформировавшийся без провоцирующих факторов риска) [90].

Таблица 1 – Современная классификация ВТЭ [90]

ВТЭ спровоцированный временным фактором риска
<p>Значимые временные факторы риска (3-х месяцев до установления диагноза ВТЭ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- операции с общим наркозом более 30 мин;</li> <li>- иммобилизация (3 дня и более);</li> <li>- кесарево сечение.</li> </ul> <p>Средние временные фактором риска (2-х месяцев до установления диагноза ВТЭ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- операции с общим наркозом менее 30 мин;</li> <li>- иммобилизация (до 3 дней);</li> <li>- прием эстрогена;</li> <li>- беременность или послеродовой период;</li> <li>- госпитализация;</li> <li>- травма нижних конечностей и гиподинамия.</li> </ul>
ВТЭ спровоцированный постоянными факторами риска
<p>Онкологическое заболевание при:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- пациент не получал терапию;</li> <li>- терапия была не эффективной (рецидив);</li> <li>- терапия в настоящий момент;</li> <li>- воспалительное заболевание кишечника.</li> </ul>
Идиопатический ВТЭ
Отсутствие провоцирующего фактора риска

*Примечание: ВТЭ – венозный тромбоэмболизм*

Выявлено множество факторов риска, которые могут привести к развитию венозного тромбоза, в таблице 2 представлены основные факторы риска ВТЭ, разделенные по силе влияния на риск развития эпизода тромбоза. В качестве фактора риска выступает наследственная отягощенность по венозным тромбозам, что повышает риск развития ВТЭ в 2-3 раза, независимо от выявленных генетических факторов [33, 130]. Пациенты с ВТЭ в анамнезе имеют повышенный риск рецидива венозного тромбоза, особенно при сочетании с другими факторами риска, такими как хирургические вмешательства, длительная иммобилизация или тяжелое сопутствующее заболевание [18]. В качестве фактора риска выступает наследственная отягощенность по венозным тромбозам, что повышает риск

развития ВТЭ в 2-3 раза, независимо от выявленных генетических факторов [33, 130].

Таблица 2 – Факторы риска ВТЭ [18]

<p><b>Сильные факторы риска (ОШ &gt; 10):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- перелом нижней конечностей;</li> <li>- операция по замене тазобедренного или коленного суставов;</li> <li>- большие оперативные вмешательства;</li> <li>- тяжелая травма;</li> <li>- травма спинного мозга.</li> </ul>
<p><b>Средние факторы риска (ОШ 2-9):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- артроскопическая хирургия колена;</li> <li>- центральный венозный катетер;</li> <li>- химиотерапия;</li> <li>- хроническая сердечная недостаточность или дыхательная недостаточность;</li> <li>- заместительная гормональная терапия;</li> <li>- онкологические заболевания;</li> <li>- оральные контрацептивы;</li> <li>- парез;</li> <li>- беременность/ послеродовой период;</li> <li>- ВТЭ в анамнезе;</li> <li>- тромбофилия.</li> </ul>
<p><b>Слабые факторы риска (ОШ &lt; 2):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- постельный режим менее 3 дней;</li> <li>- путешествия на длительные расстояния;</li> <li>- возраст;</li> <li>- лапароскопические вмешательства;</li> <li>- ожирение;</li> <li>- беременность, предродовой период;</li> <li>- варикозное расширение вен.</li> </ul>

*Примечание: ОШ – отношение шансов, ВТЭ – венозный тромбоз, ВРВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей*

Пациенты с ВТЭ в анамнезе имеют повышенный риск рецидива венозного тромбоза, особенно при сочетании с другими факторами риска, такими как хирургические вмешательства, длительная иммобилизация или тяжелое сопутствующее заболевание [18]. Распространенность ВТЭ различается среди этнических групп, так самые высокие показатели выявлены среди афроамериканского населения и европейцев [194], по сравнению с маори, населением остров Тихого океана и азиатской популяцией [102, 154].

Распространённость венозного тромбоза с возрастом значительно увеличивается [1, 83, 153], а уровень смертности от тромбоза у пожилых людей значительно выше при онкологических заболеваниях [153].

Обсуждаются гендерные различия риска венозного тромбоза, по данным одних исследований риск венозного тромбоза у мужчин выше в 1,2 раза [19, 167], по данным других исследований в 1,3 раза выше у женщин [125, 170]. Ранее считалось, что частота первого эпизода венозного тромбоза является примерно одинаковой [181, 195], а частота рецидива венозного тромбоза выше у мужчин, чем у женщин [46, 57]. Однако, учитывая факторы риска, которые могут отмечаться у женщин репродуктивного возраста, частота, как первого, так и повторных эпизодов ВТЭ выше у мужчин, чем у женщин [150].

Оральные контрацептивы связаны с повышенным риском венозного тромбоза [173], а применение ГЗТ также значительно увеличивает риск развития ВТЭ, особенно у женщин с наследственной тромбофилией или отягощенной наследственностью по венозным тромбозам [149]. Курение, как в настоящее время, так и в анамнезе, приводит к повышению риска венозного тромбоза в 1,28 — 1,60 раз [138]. Курящие женщины, которые используют оральные контрацептивы, имеют в 8,8 раз более высокий риск развития ВТЭ, чем их не использующие [138]. В то время как потребление алкоголя снижает риск развития венозного тромбоза, что связано с понижением уровня некоторых антикоагулянтных факторов [137].

Исследования пациентов с тяжелой сочетанной травмой, травматическим переломом тазобедренного сустава, таза, бедренных костей выявили высокий риск развития ВТЭ [18]. При травме спинного мозга частота ТГВ составляет 38% в течение 3 месяцев, а ВТЭ – 5% [18, 66]. Одним из значимых факторов риска ВТЭ являются крупные операции, которые включают в себя вмешательства на брюшной или грудной полостях и требующие общей анестезии продолжительностью более 30 минут [18]. Особенно высокий риск представляют ортопедические операции на нижних конечностях, и без профилактики примерно

у половины пациентов, перенесших плановые эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, развивается ВТЭ [18].

Иммобилизация увеличивает риск тромбоза, предположительно, из-за замедления кровотока в венозной системе. Риск развития ВТЭ возрастает при постельном режиме (более 3-4 дней), гипсе и парезе нижних конечностей из-за ОНМК [50]. Даже непродолжительная иммобилизация, после малых оперативных вмешательств или травм повышают риск развития венозного тромбоза [59]. Госпитализация является одним из основных факторов риска развития ВТЭ вследствие иммобилизации. До 60% случаев ВТЭ возникают во время или после госпитализации, при этом более 40% можно предотвратить с помощью профилактики, что делает ВТЭ ведущей предотвратимой причиной смерти в стационаре [85]. Путешествие в течении 4 часов и более, связанные с гиподинамией, повышают риск венозного тромбоза в 2 раза [41].

В исследовании MEGA было установлено, что при избыточной массе тела (ИМТ – 25 – 30 кг/м<sup>2</sup>) риск развития ВТЭ повышался в 1,7 раза, при ожирении (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) в 2-4 раза [136]. Женщины с ожирением, применяющие оральные контрацептивы, имели риск развития ВТЭ в 24 раза выше, чем женщины с нормальным ИМТ, не использующие оральные контрацептивы [136].

Исследование влияния сопутствующей патологии выявило, что ХОБЛ II-IV повышает риск развития ВТЭ, особенно в комбинации с повышенным ИМТ, ХСН [93, 88]. Дополнительным фактором риска развития не только венозного тромбоза, но и ОИМ [186] может являться пневмония [30, 42]. Пациенты с сердечной или дыхательной недостаточностью также попадают в группу риска ВТЭ. В исследовании Medical Patients with Enoxaparin (MEDENOX) 15% пациентов с сердечной недостаточностью III или IV класса, получивших плацебо, имели подтвержденный эпизод ВТЭ [16]. ВРВНК является значимым фактором риска для развития ТГВ и ВТЭ [74, 124, 215]. Имеющиеся данные говорят о том, что хронические заболевания, такие как хронические заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания и хронические инфекции, также могут служить постоянными провоцирующими факторами [79, 128, 178, 210]. Онкологические

заболевания являются наиболее важными постоянными провоцирующими факторами для ВТЭ [74, 179]. Риск венозного тромбоза зависит от типа рака и стадии, вида лечения, использования центральных венозных катетеров и инфекций [44, 179, 191].

## **1.2 Тромбозы артериальных сосудов и их факторы риска**

ССЗ являются лидирующей причиной смерти во всем мире, ожидается, что количество смертей от ССЗ возрастет до 23,6 млн в мире к 2030 [71]. Частота ССЗ повышается с возрастом у мужчин и женщин [60], а смертность от ССЗ почти на одном уровне у мужчин и женщин [71]. По данным исследования Глобальное Бремя Болезней 2013 (Global Burden of Disease 2013) наиболее высокие показатели смертности от ОНМК наблюдаются в России и Казахстане [27]. В 2013 году распространенность инсульта в мире составила 25,7 млн, при этом у 10,3 млн человек был первый эпизод ОНМК [62]. Примерно 2 из каждых 3 первых эпизодов ОНМК были ишемической этиологии, а 5,2 млн (31%) первых эпизодов ОНМК были в возрасте старше 65 лет [61]. В 2013 году было зарегистрировано 8,56 млн случаев ОИМ [69, 82].

Основными факторами риска смерти от ССЗ являются повышение артериального давления (АД), дополнительными факторами служат избыточный вес/ожирение, гиподинамия, высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина, курение, избыточное потребление соли, диета с высоким содержанием жирных кислот, и низкий прием омега-3 жирных кислот [54]. Также существует несколько специфических для женщин факторов риска, таких как неблагоприятное течение и исход беременности и менопауза [20] (Таблица 3). В исследовании, основанном на данных NHANES (National Hospital Ambulatory Medical Care Survey), 9 из 10 взрослых, которые умерли от ИБС, имели по крайней мере 1 из 3 общепризнанных факторов риска: гипертонию, повышенный уровень общего холестерина или курение [117].

Отягощенный семейный анамнез по ССЗ увеличивает их риск развития, особенно, если у родственников выявлялись заболевания в возрасте до 50 лет [45]. Показано, что при наличии раннего эпизода ОИМ у родственников первой линии риск развития ОИМ увеличивается вдвое у мужчин и примерно на 70% у женщин [107, 165].

Таблица 3 – Факторы риска артериальных и венозных тромбозов [60, 111]

<b>Факторы риска артериальных тромбозов:</b>	<b>Факторы риска венозных Тромбозов:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- наследственность;</li> <li>- гиподинамия;</li> <li>- пищевое поведение;</li> <li>- избыточный вес и ожирение;</li> <li>- гипертоническая болезнь;</li> <li>- сахарный диабет;</li> <li>- фибрилляция предсердий;</li> <li>- высокий уровень холестерина и других липидов;</li> <li>- курение;</li> <li>- хроническая болезнь почек;</li> <li>- гормональная заместительная терапия;</li> <li>- беременность.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- возраст старше 40 лет;</li> <li>- пол;</li> <li>- раса;</li> <li>- госпитализация;</li> <li>- ВТЭ в анамнезе;</li> <li>- избыточный вес и ожирение;</li> <li>- ОНМК (парез нижних конечностей);</li> <li>- ХОБЛ;</li> <li>- хроническая сердечная недостаточность;</li> <li>- дыхательная недостаточность;</li> <li>- пневмония;</li> <li>- инфекция;</li> <li>- онкологические заболевания;</li> <li>- тромбофилия;</li> <li>- хронические воспалительные заболевания;</li> <li>- центральный венозный катетер;</li> <li>- варикозная болезнь нижних конечностей;</li> <li>- оральные контрацептивы, гормональная заместительная терапия;</li> <li>- путешествия на длительные расстояния.</li> </ul>

Показано, что при наличии раннего эпизода ОИМ у родственников первой линии риск развития ОИМ увеличивается вдвое у мужчин и примерно на 70% у женщин [107, 165]. Курение также является фактором риска ССЗ и ОНМК [176]. У курильщиков в 2-4 раза повышается риск ОНМК по сравнению с некурящими или теми, кто уже бросил курить более 10 лет [118, 166]. Курение потенцирует

влияние других факторов риска, таких как повышенное систолическое давление [126] и использование оральных контрацептивов [196, 197].

По данным рандомизированных клинических исследований прием ГЗТ повышает риск инсульта у здоровых женщин в периоде постменопаузы и не обеспечивает никакой профилактики в случае ИБС [76, 159, 168, 190]. В исследовании Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke, риск ишемического инсульта во время беременности и в первые 6 недель после родов был в 2,4 раза выше, чем у небеременных женщин того же возраста, также преэклампсия повышает риск развития ОНМК [109].

Отсутствие физической активности является значимым фактором риска для ССЗ и ОНМК [21]. Гиподинамия служит причиной 5,3 миллиона смертей по сравнению с 5,1 миллиона смертей вследствие курения [193]. Согласно исследованию REGARDS, сниженная физическая активность приводила к повышению риска ОНМК в среднем на 20%, при этом риск был более выражен у мужчин [115]. Пищевое поведение влияет на множество факторов риска ССЗ, включая такие классические факторы, как избыточная масса тела, ожирение, уровень артериального давления, уровни ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, глюкозы, и новые факторы риска, как воспаление, нарушение сердечного ритма, эндотелиальная дисфункция, уровень триглицеридов, липопротеинов(а) и частота сердечных сокращений [60]. В исследованиях Nurses Health and Health Professionals употребление сладких газированных напитков приводило к повышенному риску ишемического инсульта на 13% [31]. Высокий уровень общего холестерина является значимым фактором риска для ИБС [105]. В целом, связь каждой фракции холестерина с ишемическим инсультом показала противоречивые результаты. Так связь между высоким уровнем общего холестерина и ОНМК была найдена в некоторых проспективных исследованиях [99, 58, 180], но в других исследованиях такой зависимости не обнаружили [117, 143, 212]. Избыточный вес и ожирение являются основными факторами риска для ССЗ, по данным мета-анализа 123 когорт с 1,4 млн взрослых была установлена связь повышенного ИМТ с ИБС, ОИМ и ОНМК [169].

Повышенное АД является значимым фактором риска развития ССЗ и ОНМК [43], и используется в МРР в качестве ключевого параметра в оценке риска ССЗ и ОНМК [67]. Сахарный диабет (СД) увеличивает риск развития ишемического инсульта во всех возрастных группах, но этот риск наиболее заметен до 65-летнего возраста, так как у молодых пациентов с СД более вероятно наличие ГБ, ОИМ и высокого уровня холестерина, чем у пациентов без СД [92]. Риск развития ОНМК у пациентов с СД выше у женщин, чем у мужчин [134]. Фибрилляция предсердий (ФП) является важным фактором риска ОНМК, независимо увеличивая риск примерно в 5 раз во всех возрастных группах, частота ОНМК, связанного с ФП резко увеличивается с 1,5% в возрасте от 50 до 59 лет до 23,5% в возрасте от 80 до 89 лет [188, 202]. Одним из факторов риска ОНМК является хроническая болезнь почек. Мета-анализ более 280 000 пациентов показал, что риск ОНМК увеличился на 43% среди пациентов с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Протеинурия и альбуминурия являются лучшими предикторами риска инсульта, чем расчетная СКФ у пациентов с заболеваниями почек [162].

### **1.2.2 Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза**

Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза (MINOCA – myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) клинически определяется наличием критериев ОИМ, отсутствием гемодинамически значимого стеноза ( $\geq 50\%$  стеноз) (Таблица 4) [13, 133]. Наиболее частыми причинами MINOCA являются разрыв или эрозия бляшки, спазм коронарных артерий, микроваскулярная дисфункция, тромбоэмболия, спонтанное расслоение коронарной артерии, кардиомиопатия такоцубо или другие виды кардиомиопатий, миокардит и другие формы ОИМ 2 типа (Таблица 5) [13, 133]. Чаще всего данный вид ОИМ развивается в молодом возрасте, количество женщин с MINOCA почти в 2 раза выше, чем мужчин [8]. Разрыв или эрозия атеросклеротической бляшки являются частой причиной MINOCA. По данным универсального определения

ОИМ повреждение атеросклеротической бляшки, даже при отсутствии тромба, входит в понятие 1 типа ОИМ, а MINOCA составляет 5-20% ОИМ 1 типа [177].

Таблица 4 – Диагностические критерии для MINOCA [13]

<p>Диагноз MINOCA ставится непосредственно во время коронароангиографии (КАГ) у пациента с признаками ОИМ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Повышение кардиоспецифических ферментов.</li> <li>2) Клинические признаки (хотя бы один из перечисленных): <ul style="list-style-type: none"> <li>- симптомы ишемии;</li> <li>- изменения ST-T или БЛНПГ;</li> <li>- патологический зубец Q;</li> <li>- снижение локальной сократимости;</li> <li>- признаки тромбоза коронарных сосудов по данным КАГ или аутопсии.</li> </ul> </li> </ol>
<p>Критерии MINOCA по КАГ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) отсутствие гемодинамически значимого стеноза по данным КАГ (стеноз <math>\geq 50\%</math>) в любой инфаркт-связанной артерии;</li> <li>2) нормальные коронарные артерии (нет стеноза <math>&gt;30\%</math>);</li> <li>3) средний атероматоз коронарных артерий (стеноз <math>&gt;30\%</math>, но <math>&lt;50\%</math>).</li> </ol>
<p>Отсутствие клинически явных специфических причин для MINOCA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) во время проведения КАГ причина не очевидна;</li> <li>2) существует необходимость дальнейшей дифференциальной диагностики причины MINOCA.</li> </ol>

*Примечание: MINOCA – myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза, ОИМ – острый инфаркт миокарда, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, КАГ – коронароангиография.*

Таблица 5 – Причины MINOCA [13]

<p>Причины, связанные с коронарными артериями:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- разрыв или эрозия бляшки;</li> <li>- спазм коронарных артерий;</li> <li>- спонтанное расслоение коронарной артерии;</li> <li>- спонтанное расслоение аорты;</li> <li>- микроваскулярная дисфункция;</li> <li>- спонтанный тромбоз коронарных артерий – тромбофилии;</li> <li>- тромбоемболия;</li> <li>- симпатомиметические средства – кокаин, метамфетамины.</li> </ul>
<p>Причины, не связанные с коронарными артериями:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) связанные с заболеваниями сердца: <ul style="list-style-type: none"> <li>- миокардит;</li> <li>- кардиомиопатия такоцубо;</li> <li>- кардиомиопатии;</li> </ul> </li> </ol>

- интенсивные физические упражнения;
  - тахикардии;
  - кардиотоксические лекарства – химиотерапевтические препараты.
- 2) не связанные с заболеваниями сердца:
- ОНМК;
  - ТЭЛА;
  - сепсис;
  - синдром расстройства дыхания у взрослых;
  - терминальная стадия ХПН.

Среди пациентов с MINOCA было выявлено до 40% разрывов или эрозий атеросклеротической бляшки [147]. Спазм коронарных артерий может способствовать развитию ОИМ у пациентов, как с обструктивным коронарным атеросклерозом, так и без него. Считается, что спазм коронарных артерий является важным патогенетическим механизмом развития MINOCA, так как при помощи теста с провокацией был выявлен спазм у 27% пациентов с MINOCA [132]. Тромбоз коронарных артерий может возникнуть вследствие ТЭЛА. Учитывая данную причину, было проведено 8 исследований [12, 36, 51 – 53, 100, 112, 184], в которых проводился скрининг на выявление мутации фактора V Leiden, дефицита протеинов S и C и XII фактора, из которых выявили, что у 14% пациентов с MINOCA встречались наследственные тромбофилии [132]. Еще одной причиной MINOCA может быть спонтанное расслоение коронарной артерии посредством обструкции просвета сосуда, хотя это не всегда может быть очевидно на КАГ [15]. Этиологическим фактором может быть кардиомиопатия такоцубо, которая часто диагностируется, как острый коронарный синдром (ОКС) с изменениями сегмента ST [39, 140]. Клиническая картина характеризуется острой, обратимой сердечной недостаточностью, связанной с постишемическим нарушением сократительной функции миокарда, без окклюзии [139]. Распространенность миокардита среди пациентов с клиническим диагнозом MINOCA варьирует, в зависимости от исследуемых популяций, и составляет 33% по данным недавнего мета-анализа [182]. При этом наиболее распространенной

причиной миокардита является вирусная инфекция, другими причинами являются аутоиммунные и эндокринные заболевания, воздействие наркотических препаратов и токсинов [13]. Причинами MINOCA могут быть факторы, приводящие к ОИМ 2 типа, такие как анемия, тахи-, брадиаритмия, дыхательная недостаточность, гипотензия, шок, тяжелая гипертензия с гипертрофией левого желудочка или без нее, тяжелый аортальный порок сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, и последствия воздействия токсинов (например, сепсис) и фармакологических препаратов (например, катехоламинов) [161].

### **1.3 Тромбофилии и тромбозы**

#### **1.3.1 Тромбофилии и венозные тромбозы**

Тромбофилия представляет собой особенность организма к повышенной склонности формирования внутрисосудистых тромбов, в обычных ситуациях, при отсутствии иных заболеваний [4].

В 1956 были описаны дефициты антитромбина, протеинов C и S как первые редкие причины наследственной тромбофилии, в 1990-е года были открыты две мутации - фактора V Leiden и протромбина G20210A (PT20210A), признанные более распространенными причинами тромбофилии [113]. На сегодняшний момент список врожденных и приобретенных тромбофилий включает в себя уже более 20 различных форм (Таблица 6) [154].

Традиционно тромбофилии делят на сильные, умеренные и слабые тромбофилии, основываясь на уровне риска развития ВТЭ (Таблица 7). К числу сильных тромбофилий, при которых риск развития ВТЭ достигает 10 и более, относят дефициты ингибиторов коагуляции – антитромбин, протеин C и S, однако их распространенность в популяции составляет менее 1% (Таблица 8) [103, 141, 152]. К умеренным тромбофилиям относят мутации в генах фактора V Leiden, протромбина 20210A, не-0 группы крови и гамма-фибриноген 10034T.

Таблица 6 – Виды тромбофилий [154]

Врожденные	Смешанные
<ul style="list-style-type: none"> <li>- не-0 группы крови;</li> <li>- дефицит антитромбина;</li> <li>- дефицит протеина С;</li> <li>- дефицит протеина S;</li> <li>- фактор V Leiden (rs6025);</li> <li>- протромбин 20210А (rs1799963);</li> <li>- фибриноген 10034 Т (rs2066865);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- высокий уровень фактора VIII;</li> <li>- высокий уровень фактора Виллебранда;</li> <li>- высокий уровень фактора IX;</li> <li>- высокий уровень фактора XI;</li> <li>- высокий уровень протромбина;</li> <li>- дисфибриногенемия;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- фактор XIII val34leu (rs5985);</li> <li>- SERPINC1 (rs2227589);</li> <li>- фактор XI (rs2289252);</li> <li>- фактор XI (rs2036914);</li> <li>- GP6 (rs1613662);</li> <li>- фактор V (rs4524);</li> <li>- HIVER1 (rs169713);</li> <li>- TSPAN15 (rs78707713);</li> <li>- SLC44A2 (rs2288904);</li> <li>- ORM1 (rs150611042).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- низкий уровень TFPI;</li> <li>- высокий уровень PCI;</li> <li>- высокий уровень TAFI;</li> <li>- гипофибринолиз;</li> <li>- гипергомоцистеинемия;</li> <li>- гиперцистеинемия.</li> </ul>

*Примечание: GP6 – Гликопротеин VI тромбоцитов, TFPI – ингибитор тканевого фактора, TAFI – активированный тромбином ингибитор фибринолиза, PCI – ингибитор протеина С.*

Таблиц 7 – Виды врожденных тромбофилий [103, 152, 156].

<b>Сильные (ОР &gt;10)</b>	Дефицит антитромбина, протеина С и протеина S.
<b>Умеренные (ОР 2-5)</b>	Фактор V Leiden; протромбин 20210А; гамма-фибриногена 10034Т, А(II), В(III) и АВ(IV) группы крови.
<b>Слабые (ОР 1-1,5)</b>	МТГФР С677Т, гипергомоцистеинемия, высокий уровень факторов FVIII, FIX, FXI низкий уровень TFPI; высокий уровень ингибитора протеина С; высокий уровень TAFI; гипофибринолиз; дисфибриногенемия; не-0 группа крови; снижение уровня протеина Z и ингибитора Z-зависимой протеазы; высокий уровень фактора Виллебранда; полиморфизм PAI-1, фактор XIII val34leu.

*Примечание: TFPI ингибитора пути тканевого фактора; TAFI – TAFI – активированный тромбином ингибитор фибринолиза, PCI – ингибитор протеина С, ОР – относительный риск.*

Фактор V Leiden (rs6025) является мутацией усиления функции, приводящей к резистентности к активированному протеину С (APC-

резистентность), и ее распространенность в популяции достигает 6% [141], а распространенность носителей среди европейской популяции составляет около 5% [152].

Таблица 9 – Распространённость врожденных тромбофилий в популяции [103, 141, 183]

Тромбофилия	Популяция, %	Пациенты с ВТЭ, %	Пациенты с рецидивом ВТЭ или <45 лет, %
Дефицит протромбина	0,02 - 0,17	1,1	0,5 - 4,9
Дефицит протеина С	0,14 - 0,5	3,2	1,4 - 8,6
Дефицит протеина S	-	2,2	1,4 - 7,5
Гетерозиготная мутация фактора V Leiden	3,6 - 6,0	21,0	10 - 64
Гетерозиготная мутация протромбин G20210A	1,7 - 3,0	6,2	18
Гомозиготный полиморфизм МТФР C677T	10-19	—	—
РАI-1	19,8 – 49,4	—	—

Риск развития венозного тромбоза при гетерозиготном носительстве увеличивается в 5 раз, при гомозиготной мутации в 50 раз [154]. Сочетание мутации фактора V Leiden и курения приводит к 5-кратному увеличению риска [138], при сочетании с ожирением риск развития ВТЭ увеличивается в 7,9 раза [136], а при путешествиях на длительные расстояния в 8,1, в комбинации путешествий с ожирением в 9,9 раза [41].

Мутация в гене протромбина 20210A (rs1799963) приводит к повышению уровня протромбина, что связано с повышенным риском венозного тромбоза [152]. Эта мутация тоже является мутацией усиления функции, её распространенность в популяции достигает 3%, чаще всего встречается среди европейской популяции [152, 141]. Носители мутации имеют 2-, 3-кратный риск

развития ВТЭ, при сочетании с курением – 6-кратный [138], при сочетании с ожирением риск тромбоза выше в 6,6 раза [136].

У лиц с А(II), В(III) и АВ(IV) группой крови в 2-4 раза выше риск возникновения тромбозов, чем у обладателей 0(I) группы, что связано со сниженным уровнем фактора фон Виллебранда у людей с 0(I) группой крови [152, 154]. Мутация гамма-фибриногена 10034Т (rs2066865) уменьшает долю гамма-фибриногена в плазме, что приводит к повышению риска венозного тромбоза примерно в 2 раза [152].

Список слабых или потенциальных тромбофилий постоянно пополняется, их роль в повышении риска развития венозных тромбозов продолжает обсуждаться. Полиморфизм МТГФР С677Т приводит к формированию термолабильных ферментов, в результате чего синтезируется повышенный уровень гомоцистеина, его распространенность в популяции зависит от этнических особенностей и достигает 19% [103]. Роль данного полиморфизма продолжает обсуждаться, так некоторые исследования находят слабое влияние на риск развития ВТЭ [146, 156], но по данным мета-анализа, проведенного в рамках исследования MEGA, связи МТГФР С677Т не было найдено [32].

Еще одной спорной тромбофилией является полиморфизм в гене PAI-1 4G/5G. При данной мутации повышается уровень плазменного PAI-1, что приводит к слабому повышению риска развития ВТЭ [10, 26, 116]. Также было доказано, что полиморфизмы PAI-1 потенцируют действие других факторов риска и мутаций [122, 164].

### **1.3.2 Тромбофилии и артериальные тромбозы**

Недостаточно данных существует касательно влияния врожденных тромбофилий на развитие артериальных тромбозов, но у пациентов с венозными тромбозами в возрасте до 40 лет имеется повышенный риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) [23]. Были опубликованы данные о связи дефицитов антитромбина, протеинов С и S с повышенным риском развития ОНМК [72]. В

нескольких исследованиях сообщается о повышении риска развития ОИМ или ОНМК среди носителей мутаций фактора V Leiden и протромбина G20210A [72, 138, 144, 175].

Связь термолабильных генотипов МТГФР С677Т с инсультом является спорной, но данная мутация служит причиной повышения уровня гомоцистеина, что увеличивает риск развития тромбоза [68]. По данным мета-анализов была выявлена связь полиморфизма МТГФР С667Т и повышенного риска геморрагического инсульта [87] и ОНМК, особенно среди европейской популяции [209]. Сообщалось, что полиморфизм МТГФР С677Т также связан с повышенным риском развития ОИМ у молодых людей [207], а также с повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [7]. Кроме того, было показано, что при данной мутации и низком уровне фолатов риск развития ИБС был высоким [95].

Роль полиморфизма PAI-1 4G/5G в повышении риска развития ССЗ остается до конца неизученной, было опубликовано много противоречивых данных. Так, в более ранних исследованиях не было выявлено влияния данного полиморфизма на риск развития ОИМ, однако при гомозиготной мутации PAI-1 4G/4G отмечался более высокий уровень PAI-1 в плазме, что могло оказывать влияние на риск развития ССЗ посредством нарушения фибринолиза и потенцирования действия других факторов риска [97, 208]. По данным других исследований, у носителей полиморфизмов PAI-1 риск развития ОИМ повышался, особенно при сочетании с другими факторами риска [101, 120, 123, 129, 131]. По исследованию Mikkelsson J. с соавторами риск ОИМ был выше среди мужчин с гомозиготной мутацией PAI-1 4G/4G, в то время, как PAI-1 5G/5G был связан со снижением риска ССЗ [120], в другом исследовании риск развития ОИМ снижался среди женщин с полиморфизмом PAI-1 4G/4G [77], что противоречит данным исследования the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP), где полиморфизмом PAI-1 4G/4G повышал риск развития ОИМ, у мужчин и женщин [101].

Такие же противоречивые данные существуют в отношении повышения риска развития ОНМК. Некоторые исследователи подтверждают влияние

полиморфизмов PAI-1 на развитие ишемического инсульта [14, 81, 145], но есть данные об отсутствии достоверного повышения риска ОНМК [77].

### 1.3.3 Скрининг тромбофилий

Продолжаются споры касательно необходимости скрининга наследственных тромбофилий и последующей профилактики у носителей мутаций [29, 50, 64, 119], так как врожденные тромбофилии достоверно связаны с риском возникновения первого эпизода, а не рецидива ВТЭ [49]. В тоже время риск рецидива ВТЭ повышается у пациентов с дефицитом антикоагулянтов и у гомозиготных носителей тромбофилий [13]. Поэтому выявление тромбофилий может повлиять только на назначение продленной тромбопрофилактики в ситуациях с высоким риском развития ВТЭ [49]. Также существуют данные о том, что скрининг тромбофилий не влияет на снижение риска ВТЭ на фоне продленной терапии в случаях с высоким риском развития ВТЭ [65], и диагноз наследственной тромбофилии редко влияет на лечение [113]. Скрининг врожденных тромбофилии у пациентов с ВТЭ не снижает частоты рецидивов в клинической практике [49].

В клинических рекомендациях по скринингу тромбофилий [23] рекомендуется проводить исследование только:

- пациентам моложе 40 лет с ВТЭ, для оценки риска рецидива после завершения антикоагулянтной терапии;
- лицам с отягощенной наследственностью (более двух родственников с ВТЭ);
- новорожденным и детям с фульминантной пурпурой (на наличие дефицита протеинов С и S);
- пациентам с некрозом кожи на фоне приема варфарина (на наличие дефицита протеинов С и S);
- лицам с отягощенной наследственностью и родственниками с сильными тромбофилиями;

- женщинам с отягощенной наследственностью для подбора оральных контрацептивов или ГЗТ;

- беременным женщинам с ВТЭ в анамнезе, спровоцированным слабыми факторами риска, для решения вопроса о тромбопрофилактики.

В семьях с тромбофилией и семейным анамнезом тромбозов первичная антитромботическая профилактика снижает риск развития ВТЭ [113]. Согласно исследованиям, риск развития ВТЭ у бессимптомных носителей умеренной и легкой тромбофилии, имеющих семейную историю ВТЭ, выше, чем у лиц без отягощенного семейного анамнеза [33, 37, 158]. Вместе с тем при широком скрининге на врожденные тромбофилии возможно развитие геморрагических осложнений из-за необоснованной терапии или ненужной обеспокоенности у пациентов с мутациями [9, 24, 48].

Несмотря на выше перечисленные данные, многие исследования расширяют список показаний. Так скрининг на врожденные тромбофилии показан женщинам с отягощенным акушерским анамнезом в случае привычного невынашивания, внутриутробной гибели плода, гестозе на ранних сроках и задержке внутриутробного роста; при планировании беременности; при наличии ближайших родственников, перенесших ВТЭ [108, 163, 206].

Эффективность скрининга наследственных тромбофилий для определения риска развития артериального тромбоза является спорной, хотя существуют данные, что диагностика мутаций может играть определенную роль у детей и подростков [106].

#### **1.4 Ожирение как общий фактор риска развития венозных и артериальных тромбозов**

Избыточная масса тела и ожирение являются значимыми факторами риска для ССЗ, в том числе ИБС, ОНМК и ВТЭ [94, 135, 192]. Абдоминальное ожирение является одним из наиболее распространенных метаболических расстройств 21-го века, увеличивает вероятность возникновения ССЗ, СД 2 типа, заболеваний

опорно-двигательного аппарата и онкологических заболеваний. ССЗ остаются основной причиной смертности, связанной с ожирением [142]. Исследование влияния повышенного ИМТ на риск развития тромбозов является актуальной темой, так как распространенность ожирения с каждым годом увеличивается. Так с 1975 года количество людей, страдающих ожирением почти утроилось, за 2016 год более 1,9 миллиарда (39%) взрослых людей страдали избыточной массой тела, и более 650 миллионов (13%) страдали ожирением [200]. Ожидается, что к 2030 году более половины населения будет страдать ожирением [63].

Для диагностики избыточной массы тела и ожирения у взрослых используют индекс массы тела (ИМТ), ранее известный под названием индекс Кетле (Таблица 10). ИМТ рассчитывается, как отношение веса человека в килограммах к росту человека в метрах в квадрате (кг/м<sup>2</sup>).

Таблица 10 – Классификация состояния питания по ВОЗ [114].

Уровень ИМТ	Состояние питания
<18,5	Пониженная масса
18,5-24,9	Нормальный вес
25,0-29,9	Избыточная масса тела
30,0-34,9	Ожирение первой степени
35,0–39,9	Ожирение второй степени
>40	Ожирение третьей степени (морбидное)

Многие ученые исследуют патогенетические механизмы влияния ожирения на риск тромбообразования. Считается, что ожирение повышает уровень PAI-1 и тканевого фактора в плазме, что приводит к нарушению фибринолиза, гиперкоагуляции, повышению активации тромбоцитов и стимуляции хронического воспаления [22, 55, 80, 96, 104, 160]. Также гиперкоагуляционному состоянию и нарушению фибринолиза при ожирении способствуют системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушения липидного и углеводного обмена [104]. Повышенный уровень PAI-1 влияет на свертывание крови и фибринолиз независимо от генетических факторов [89].

По данным исследования MEGA у лиц с избыточной массой тела (ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м<sup>2</sup>) риск развития венозных тромбозов повышается в 1,7 раза, при ожирении (ИМТ  $\geq$  30 кг/м<sup>2</sup>) в 2,4 раза, при ИМТ  $\geq$  30 кг/м<sup>2</sup> риск ВТЭ значительно больше [50, 136]. Было показано, что риск развития ВТЭ повышался в 24 раза у женщин, страдающих ожирением и принимающих оральные контрацептивы [136]. У людей с повышенным ИМТ и мутацией фактора V Leiden риск развития венозного тромбоза возрастал в 7,9 раза, а при сочетании с мутацией протромбина 20210А в 6,6 раза [136]. Также было выявлено, что повышенный ИМТ увеличивает риск развития церебрального венозного тромбоза, особенно у женщин, принимающих оральные контрацептивы [216]. В нескольких исследованиях выявили, что лица с повышенным ИМТ, не-0 группами крови и/или мутацией Leiden имеют высокий риск развития венозных тромбозов [121, 148].

При ожирении риск развития артериальных тромбозов (ОИМ) возрастает в 1,5 – 2,5 раза по сравнению с лицами с нормальным ИМТ [211]. Кроме того, пациенты с ожирением, имеют более высокий риск тромботических осложнений после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с установкой стентов с лекарственным покрытием по сравнению с пациентами с нормальным весом [189]. Была выявлена связь между ИМТ $>$ 29 и риском ОНМК, у мужчин и женщин [185].

Имеет значение не только наличие ожирения, но и распределение подкожной жировой клетчатки, так общее ожирение предрасполагает к риску развития венозных тромбозов, а висцеральное ожирение повышает риск развития артериальных тромбозов [201]. По данным исследования Horvei L.D. с соавт. увеличение висцеральной жировой ткани повышает риск артериальных и венозных тромбозов [80].

## 1.5 Модели расчета риска развития тромбозов

Как было сказано выше, несмотря на высокий уровень распространенности и смертности от ВТЭ, данная патология является предотвратимой [23, 64, 70,]. Одной из проблем является назначение тромбопрофилактики пожилым пациентам с тяжелой сопутствующей патологией, так как в данной ситуации повышается риск не только тромбообразования, но и кровотечения [86, 174]. Для облегчения расчета риска, как тромбоза, так и кровотечений существует большое количество МРР, однако, остается неясным какую МРР необходимо использовать для выявления пациентов с повышенным риском, так как ни одна из них не соответствует критериям идеальной МРР [40]. Тем не менее, тромбопрофилактика может быть улучшена путем внедрения универсальной МРР. Самыми известными МРР являются: 4-Element MMP (4-Element RAM), Caprini MMP (Caprini RAM), полная логистическая МРР (the full logistic model), шкала Geneva (Geneva score), IMPROVE-MMP (IMPROVE- RAM), МРР Kucher (Kucher Model), мультифакторная МРР “Multivariable Model”, шкала Padua (Padua Prediction Score), калькулятор QThrombosis (Приложение А. Таблица А.1).

Padua Prediction Score, Geneva Risk Score, Kucher Model прошли оценку эффективности. Так было показано, что использование The Padua Prediction Score повысили уровень назначения адекватной тромбопрофилактики в моноцентровом исследовании, проведенном Rossetto V. с соавторами [157]. Показано, что внедрение системы оповещения с использованием the Geneva Risk Score привело к повышению уровня профилактики [127]. Kucher N. с соавторами разработал систему оповещения, которая выявляла пациентов с повышенным риском развития ВТЭ и оповещала лечащего врача, что помогло повысить использование тромбопрофилактики и значительно снизить уровень ТГВ и ТЭЛА среди пациентов [98, 28]. Полная логистическая МРР включала в себя 86 переменных, что послужило отказом от ее использования из-за сложности применения в клинической практике и сокращением МРР до 4 основных факторов (4-Element-RAM) [40]. Отличительной особенностью калькулятора QThrombosis является

возможность рассчитать 1-, 5-летний риск развития ВТЭ на основании известных факторов риска [78]. Только Geneva Risk Score, the Padua Prediction Score и the IMPROVE-RAM прошли проверку в проспективных исследованиях.

Почти во всех MPP использовались такие известные факторы риска, как ВТЭ в анамнезе, иммобилизация, центральный венозный катетер, наличие онкологического заболевания, пожилой возраст, травма, оперативное вмешательство, прием ГЗТ или оральных контрацептивов. Наличие артериальных тромбозов, как факторов риска, учитывается в MPP Caprini, Geneva Risk Score и Padua Prediction Score. Сопутствующая патология, как ХСН, заболевания дыхательной системы, ХОБЛ, воспалительные заболевания суставов и кишечника, как факторы риска учитываются в Caprini, Geneva Risk Score, Padua Prediction Score и “Multivariable Model”. Ожирение (при ИМТ>30) выступает, как фактор риска в каждой MPP, кроме IMPROVE-RAM и 4-Element-RAM. В MPP Caprini учитывается наличие таких тромбофилий, как мутации фактора V Leiden и протромбина G20210A; повышенный уровень гомоцистеина; волчаночный антикоагулянт [174]. В Padua Prediction Score учитывалось наличие следующих тромбофилий – дефицит антитромбина, протеинов C или S, мутации фактор V Leiden и протромбина G20210A [25]. В IMPROVE-RAM учитывали наличие дефицита антитромбина, протеинов C или S, мутаций фактор V Leiden и протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром [171]. Наличие тромбофилий учитывалось также в Geneva Risk Score и Multivariable Model [174].

Идеальная MPP должна пройти проверку внешними исследованиями для выявления пациентов, которые находятся в группе высокого риска развития ВТЭ, улучшать показатели тромбопрофилактики и клинических исходов и являться экономически эффективной [174]. Идеальная MPP не должна содержать слишком много критериев и должна быть легко применима в рутинной клинической практике [172]. Ни одна из существующих MPP не отвечает этим критериям [174]. Потенциальные ограничения большинства MPP включают в себя отсутствие проспективной валидации, применимость только к подгруппам высокого риска и чрезмерную сложность [40].

Дальнейшее изучение влияния тромбофилий на риск развития артериальных и венозных тромбозов, принимая во внимание роль других факторов риска, имеет перспективы. Учитывая значимость тромбопрофилактики пациентов в высокой группе риска развития ВТЭ и с сопутствующей патологией, одним из перспективных направлений исследования ВТЭ является разработка универсальной МРР.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика пациентов и кластерный анализ

В ходе работы с 2015 по 2017 гг. было обследовано 177 пациентов с артериальными и венозными тромбозами, находящихся в терапевтическом и кардиологическом отделениях ГБУЗ "ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ". Группу контроля составили 83 лица без тромбоза в настоящий момент 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. Диагноз ОИМ выставлялся на основании клинической картины, данных кардиоферментов (КФК-МВ, Тропонин I), ЭКГ, ЭХО-КГ, коронароангиографии (КАГ). Диагноз ОНМК выставлялся на основании клинических данных, результатов МРТ исследования. Тромбозы артерий и вен верхних и нижних конечностей устанавливались на основании клинической картины, результатов УЗДГ сосудов нижних конечностей. Диагностика ТЭЛА осуществлялась при помощи определения уровня Д-димера и КТ исследования с контрастированием.

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 (FV 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 проводили в группе исследования и коррекции генома человека в лаборатории биотехнологии Института Биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова под руководством д.б.н., профессора Патрушев Л.И. Исследование проводили Коваленко Т.Ф. и Голубь А.В. Кровь в количестве 5 мл получали методом венопункции в одноразовую стерильную пробирку с антикоагулянтом. В качестве антикоагулянта использовали 0,5 М раствор EDTA в соотношении антикоагулянт: кровь 1:10. Кровь хранили при  $-20^{\circ}$ - $80^{\circ}$ С до выделения ДНК. ДНК выделяли из периферической крови с помощью наборов реактивов Diatom DNA Prep 200, основанных на использовании гуанидинтиоционата и Nucleus-сорбента (Isogene Lab.Ltd, Россия) в соответствии с методикой, разработанной фирмой-производителем. Для выявления мутаций применялась ПЦР диагностика методом Real time.

В исследование были включены пациенты с разными видами тромбозов: с венозными тромбозами, включающими ТГВ и ВТЭ, пациенты с артериальными тромбозами, представленными ОИМ и ОНМК, а также пациенты у которых были эпизоды, как артериальных, так и венозных тромбозов. Для того, чтобы определить в какую группу отнести пациентов с сочетанием артериальных и венозных тромбозов был проведен кластерный анализ (Таблица 11).

Для кластерного анализа были выбраны все известные данные пациентов, разделенных на 10 групп признаков, по которым проводилось сравнение.

Кластер «анамнез» включал в себя параметрические и непараметрические данные пациента, такие как рост, вес, объем талии, вредные привычки, наследственность, а также факторы риска артериальных и венозных тромбозов и сопутствующую патологию. К факторам риска были отнесены операции, травмы, иммобилизация и гиподинамия, путешествия на дальние расстояния, хронические заболевания суставов и хронические воспалительные заболевания кишечника. Учитывалось наличие ВРВНК, ИБС: атеросклеротического кардиосклероза, ИБС: стабильной стенокардии, СД, ГБ, ФП, ХСН по NYHA, бронхиальной астмы (БА),

ХОБЛ, заболеваний ЖКТ, почек, щитовидной железы, в анализ также были включены длительность ИБС, СД, ГБ, ФП и БА.

Таблица 11 – Кластерный анализ пациентов

Группы признаков	Доля 2 кластера, %			
	без тромбоза	венозные тромбозы	артериальные тромбозы	сочетание венозных и артериальных тромбозов
Анамнез	70,5	22,1	35,7	11,1
Тромбофилии	93,2	88,6	91,4	85,7
БХ	100	84,8	88,6	53,6
Липиды	3,4	17,7	25,7	17,9
Кардиоферменты 1	1,1	2,5	24,3	17,9
Кардиоферменты 2	100	93,7	92,9	89,3
Коагулограмма 1	100	75,9	92,9	64,3
Коагулограмма 2	100	77,2	97,1	75
Коагулограмма 3	0	20,3	0	14,3
ЭХО-КГ	96,6	82,3	77,1	85,7

*Примечание: анамнез – рост, вес, объем талии, вредные привычки, наследственность, факторы риска тромбозов и сопутствующая патология; тромбофилии - мутации фактора V Leiden, протромбина G20210A, МТГФР С677Т и РА1-1; БХ (биохимический анализ крови) – общий белок, мочевины, креатинин и глюкоза в момент поступления и в день выписки, общий билирубин, АСТ, АЛТ; липиды – холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП; кардиоферменты 1,2 – динамики КФК МВ, миоглобина, тропонина и BNP; коагулограмма 1,2,3 – динамика АЧТВ, ПВ, протромбин по Квику, фибриноген по Клаусу, МНО и Д-димер; ЭХО-КГ – фракция выброса в процентах, размер правого желудочка в мм, диаметр легочной артерии в мм, систолическое давление в легочной артерии в мм рт.ст. и нарушение локальной сократимости левого и правого желудочков.*

В кластер тромбофилии были включены данные о наличии у пациентов гомозиготного или гетерозиготного носительства мутаций фактора V Leiden,

протромбина G20210A, МТГФР С677Т и РА1-1. В кластеры липиды и биохимический анализ крови были включены данные об уровнях холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, общего белка, мочевины, креатинина в момент поступления и в день выписки, глюкозы в момент поступления и в день выписки, общего билирубина, АСТ, АЛТ. В группы кардиоферменты 1 и 2 были включены показатели динамики КФК МВ, миоглобина, тропонина и ВНР. В группах коагулограмма 1, 2 и 3 отражалась динамика показателей свертывания крови, таких как АЧТВ, ПВ, протромбин по Квику, фибриноген по Клаусу, МНО и Д-димер. В группу ЭХО-КГ были включены данные о фракции выброса в процентах, размере правого желудочка в мм, диаметре легочной артерии в мм, систолическом давлении в легочной артерии в мм рт.ст. и нарушении локальной сократимости левого и правого желудочков.

Из таблицы № 3.1.1 следует, что почти во всех группах признаков, по которым проводилась кластеризация, пациенты с сочетанием венозных и артериальных тромбозов больше отличаются от контрольной группы, чем пациенты только с венозными или только с артериальными тромбозами. Из этого следует, что данный вариант патологии является не промежуточным между артериальными и венозными тромбозами, а более тяжелым вариантом патологии, и эти пациенты должны рассматриваться, как отдельная группа.

В результате было решено разделить пациентов на 3 группы (Рисунок 1):

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 –  $64,68 \pm 15,280$ ).

Группу контроля составили 83 лица (35 мужчин и 48 женщин, средний возраст –  $43,95 \pm 18,136$ ), не имеющих тромбозов на момент исследования и в анамнезе.



Рисунок 1 – Распределение пациентов по группам

В каждой группе учитывалось отсутствие или наличие избыточной массы тела или ожирения. Нормальный вес преобладал в группе контроля, а повышенный ИМТ был достоверно больше ( $p < 0,001$ ) в группах с венозными и артериальными тромбозами (Таблица 12). Также в группах учитывалось наличие врожденных тромбофилий, других факторов риска тромбоза и сопутствующей патологии. Исследуемые группы были сопоставимы по количеству факторов риска артериальных и венозных тромбозов.

Таблица 12 – Распределение пациентов по ИМТ среди исследуемых групп

Группы пациентов	ИМТ < 25,0	ИМТ > 25,0
Группа контроля	45	38
Венозные тромбозы	16	63
Артериальные тромбозы	32	38
Сочетанные тромбозы	7	21
Всего	100	160

Средний возраст пациентов с венозными и артериальными тромбозами достоверно не отличается, средний возраст пациентов с сочетанием тромбозов больше, а возраст контрольной группы меньше (Таблица 13). В контрольной группе средний возраст мужчин  $47,89 \pm 3,03$ , средний возраст женщин  $41,08 \pm$

2,58 ( $p > 0,05$ ). В группе с тромбозами средний возраст мужчин  $54,36 \pm 1,5$ , средний возраст женщин  $61,61 \pm 1,6$  ( $p < 0,001$ ). Женщин было больше в группе контроля и группе с венозными тромбозами, однако различия в группе с венозными тромбозами не достоверны, а в группе с артериальными тромбозами было больше мужчин ( $p = 0,002$ ).

Таблица 13 – 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*

Частота артериальных, венозных и сочетанных тромбозов увеличивается с возрастом, все виды тромбозов достигают своего пика в возрастных группах 50 – 59 и 60 – 69 лет ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 2).

В нашем исследовании частота венозных (44,63%) и артериальных (39,55%) тромбозов достоверно не отличаются, тогда как частота сочетанных тромбозов (15,82%), примерно в два с половиной раза меньше артериальных и венозных тромбозов (Рисунок 3).

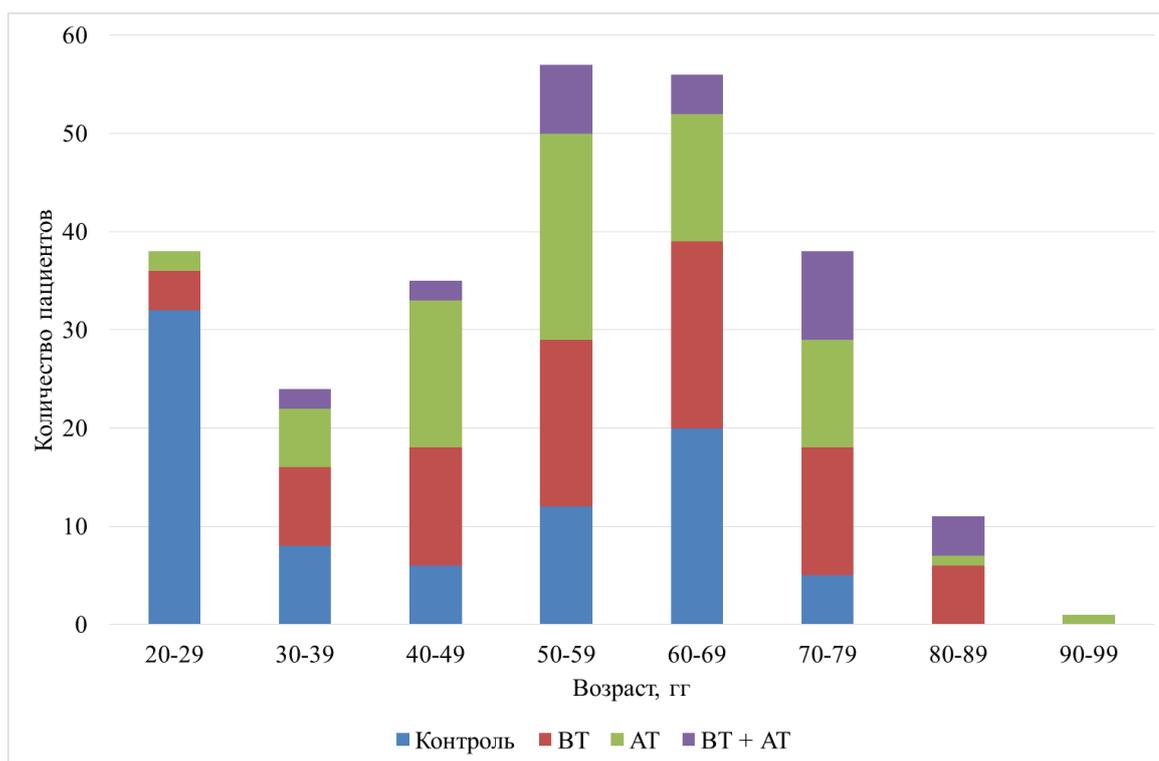


Рисунок 2 – Распределение пациентов по возрасту

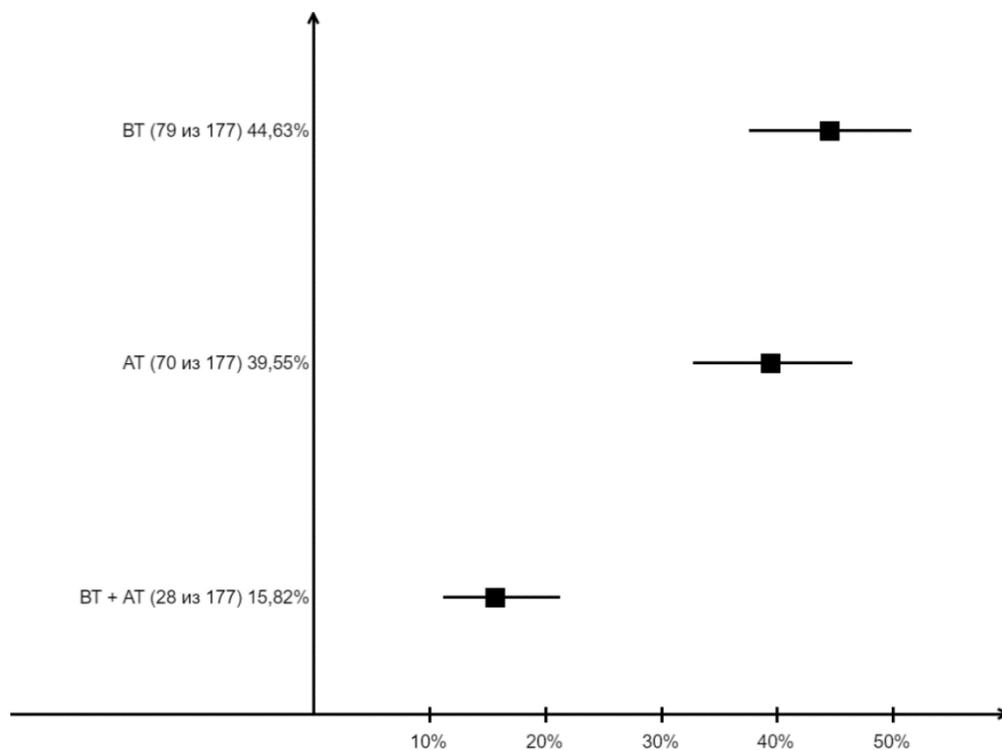


Рисунок 3 – Распределение пациентов по видам тромбозов

## 2.2 Венозные тромбозы

В исследование было включено 79 пациентов с венозными тромбозами, которые представлены ТЭЛА без установленного источника, ТГВ и тромбозом поверхностных вен (ТПВ) нижних и верхних конечностей и ТЭЛА с установленным источником (Таблица 14).

Основную долю венозных тромбозов составили ТЭЛА без установленного источника и ТЭЛА в сочетании ТГВ нижних конечностей – 22,8%. Среди группы пациентов с венозными тромбозами ТГВ нижних конечностей встречались в 21,5%. Сочетание ТГВ и ТПВ нижних конечностей с ТЭЛА диагностировалось в 16,5%. Изолированный ТПВ нижних конечностей встречался в 5,1% случаев. Значительно реже встречались ТГВ и ТПВ верхних конечностей (1,3% и 2,5%, соответственно). Одновременный ТГВ и ТПВ нижних конечностей имели 2,5% пациентов. Сочетание ТЭЛА с ТПВ верхних конечностей встречалось в 1,3%, с ТПВ нижних конечностей в 2,5%. У одного пациента были диагностированы ТЭЛА, ТГВ и ТПВ верхних и нижних конечностей (1,3%).

Таблица 14 – Распределение венозных тромбозов различной локализации

Вид тромбоза	Количество пациентов	Доля, %
ТПВ ВК	2	2,5
ТГВ ВК	1	1,3
ТПВ НК	4	5,1
ТГВ НК	17	21,5
ТГВ + ТПВ НК	2	2,5
ТЭЛА без установленного источника	18	22,8
ТЭЛА + ТПВ ВК	1	1,3
ТЭЛА + ТПВ НК	2	2,5
ТЭЛА + ТГВ НК	18	22,8
ТЭЛА + ТГВ НК + ТПВ НК	13	16,5

ТЭЛА + ТГВ НК + ТПВ НК + ТПВ ВК	1	1,3
Всего	79	100

*Примечание: ТПВ ВК – тромбоз поверхностных вен верхних конечностей; ТГВ ВК – тромбоз глубоких вен верхних конечностей; ТПВ НК – тромбоз поверхностных вен нижних конечностей; ТГВ НК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; ТЭЛА без установленного источника – тромбоэмболия легочной артерии без установленного источника.*

### 2.3 Артериальные тромбозы

Группа пациентов с артериальными тромбозами была представлена в 80% случаев ОИМ, в 12,9% ОНМК ишемического типа и в 5,7% комбинацией ОИМ и ОНМК, 1 случай был представлен мезентеральным тромбозом, который был исключен из анализа (Таблица 15).

Таблица 15 – Распределение пациентов с артериальными тромбозами различной локализации

Вид тромбоза	Количество пациентов	Доля, %
Мезентериальный тромбоз	1	1,4
ОНМК	9	12,9
ОИМ	56	80
ОИМ+ОНМК	4	5,7
Всего	70	100

*Список сокращений: ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения, ОИМ – острый инфаркт миокарда.*

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 не было выявлено обструктивного коронарного атеросклероза, было решено выделить их в отдельную подгруппу пациентов. Среди пациентов с обструктивным коронарным атеросклерозом было 27 мужчин (средний возраст – 63,00 ± 14,23) и 8 женщин

(средний возраст  $72,5 \pm 11,96$ ). Среди пациентов с MINOCA было 18 мужчин (средний возраст –  $43,11 \pm 9,45$ ) и 10 женщин (средний возраст  $63,00 \pm 13,67$ ), различия по полу не достоверны.

Было выявлено, что MINOCA развивался у пациентов в более молодом возрасте, различия достоверны ( $p = 0,002$ ) (Рисунок 4).

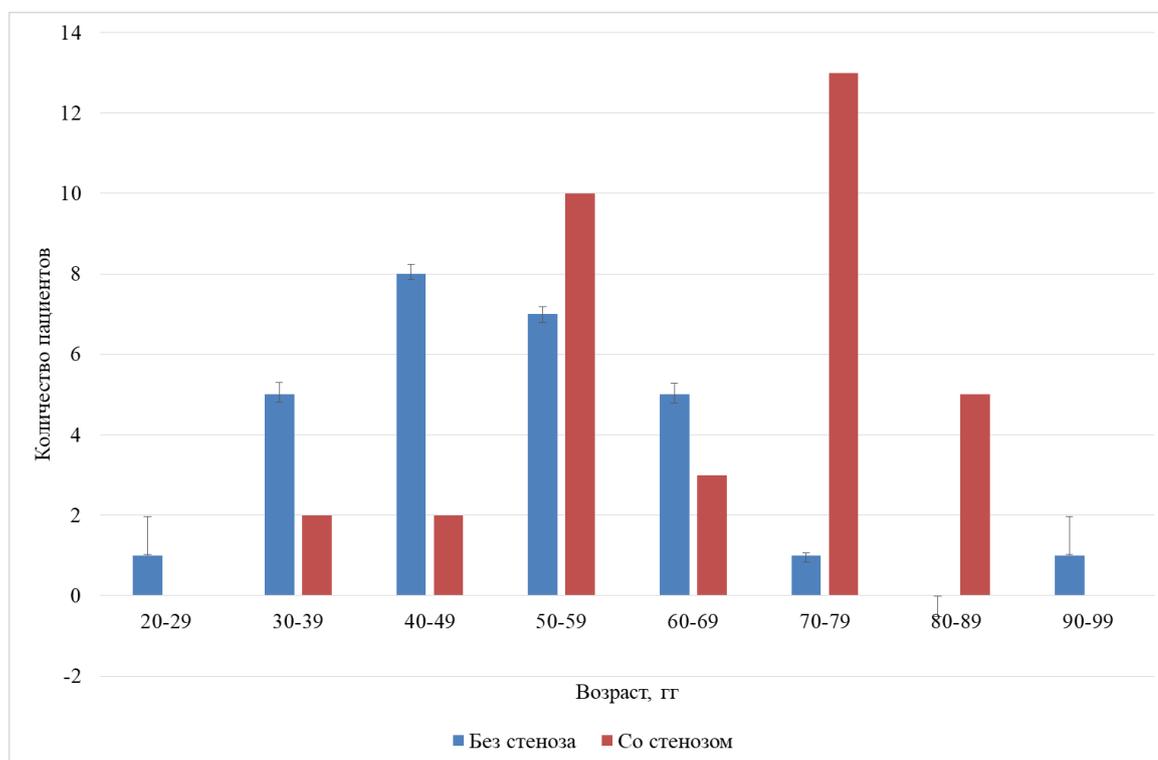


Рисунок 4 – Распределение пациентов с ОИМ с обструктивным коронарным атеросклерозом и с MINOCA по возрасту

## 2.4 Сочетанные тромбозы

Среди 28 пациентов с сочетанием венозных и артериальных тромбозов было выявлено большое разнообразие комбинаций тромбозов. У одного пациента было диагностировано сочетание ТЭЛА и мезентериального тромбоза (3,6%). Чаще всего ОНМК сочетался с ТЭЛА без установленного источника – 7,1%. Такие комбинации артериальных и венозных тромбозов, как тромбоз артерий и вен нижних конечностей, ОНМК и тромбоз артерий и вен нижних конечностей, ОНМК с ТГВ и ТПВ нижних конечностей, ОНМК и ВТЭ с поражением, как глубоких, так и поверхностных вен, ОНМК и ТЭЛА с ТГВ нижних конечностей,

встречались значительно реже (3,6%). ОИМ чаще всего сочетался с ТЭЛА без установленного источника (25%), с ТЭЛА и ТГВ нижних конечностей, а также с ТЭЛА в комбинации с тромбозом как глубоких, так и поверхностных тромбозов нижних конечностей (14,3% и 7,1%, соответственно). Сочетание ОИМ и ТГВ нижних конечностей было диагностировано в 7,1%. Остальные комбинации встречались значительно реже (3,6%) (Таблица 16).

Таблица 16 – Распределение пациентов с венозных и артериальных тромбозов различной локализации

Вид тромбоза	Кол-во пациентов	Доля, %
ТЭЛА + мезентериальный тромбоз	1	3,6
ТА НК + ТГВ НК	1	3,6
ОНМК + ТПВ НК	1	3,6
ОНМК + ТГВ НК	1	3,6
ОНМК + ТЭЛА	2	7,1
ОНМК + ТЭЛА + ТГВ НК	1	3,6
ОНМК + ТЭЛА + ТГВ НК + ТПВ НК	1	3,6
ОНМК + ТА НК+ ТЭЛА + ТГВ НК	1	3,6
ОИМ + ТПВ НК	1	3,6
ОИМ + ТГВ НК	2	7,1
ОИМ + ТЭЛА	7	25
ОИМ + ТЭЛА + ТГВ НК	4	14,3
ОИМ + ТЭЛА + ТГВ НК + ТПВ НК	2	7,1
ОИМ + ТА НК + ТЭЛА + ТГВ НК + ТПВ НК	1	3,6
ОИМ + ОНМК + ТГВ НК	1	3,6
ОИМ + ОНМК + ТЭЛА + ТГВ НК	1	3,6
Всего	28	100

*Список сокращений: ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ТПВ ВК – тромбоз поверхностных вен верхних конечностей; ТГВ ВК – тромбоз глубоких вен верхних конечностей; ТПВ НК – тромбоз поверхностных вен нижних конечностей; ТГВ*

*НК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; ТЭЛА без установленной причины – тромбоэмболия легочной артерии без установленной причины.*

## **2.5 Статистическая обработка материала**

Статистический анализ выполнялся с использованием программы IBM SPSS Statistic Версия 28 [5]. Применялись методы описательной статистики, непараметрические и параметрические методы. Статистическая значимость показателей была определена как  $p < 0,05$  и оценивалась точным методом при помощи Хи-квадрата. Если значение  $p$  было меньше 0,001, то  $p$  указывалась в формате “ $p < 0,001$ ”. Проводился корреляционный, многофакторный и однофакторный, линейный регрессионный анализы.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Влияние врожденных тромбофилий на развитие различных видов тромбозов

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 17).

Таблица 17 – Частоты генотипов в исследуемых группах

Ген, мутация	Генотип	Контроль	ВТ	АТ	ВТ + АТ	%
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 С677Т	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

*Приложение: 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. ВТ – венозный тромбоз; АТ – артериальный тромбоз; ВТ + АТ – сочетанный тромбоз.*

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%). Ни одного здорового носителя гомозиготных и гетерозиготных форм мутаций Leiden обнаружено не было, гомозиготные формы протромбина G20210A были только среди пациентов с тромбозами, 1 пациент с гетерозиготной мутацией был в контрольной группе.

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,  $p = 0,034$ ). При данной мутации ОР развития артериальных тромбозов выше в 2,277 раз (ДИ – 1,898 – 2,732,  $p = 0,019$ ). Также были найдены статистические различия среди носителей мутации протромбина G20210A среди пациентов с сочетанными тромбозами, при данной мутации ОР в 3,205 раза выше (ДИ – 1,656 – 6,211,  $p = 0,049$ ) (Приложение Б. Таблица Б.1). Другие мутации также повышали риск развития венозных и артериальных тромбозов, но различия были статистически не достоверны.

Однако, чаще всего у пациентов присутствовала не одна мутация, а комбинация из нескольких. В исследуемых группах чаще всего встречались полиморфизм PAI-1 675 и сочетание MTHFR C677T и PAI-1 675. Среди контрольной группы была больше доля полиморфизмов PAI-1 675 и MTHFR C677T и их комбинаций, только у одного пациента была мутация в гене протромбина G20210A (Рисунок 18) ( $p = 0,026$ ). Среди пациентов с тромбозами PAI-1 675 и MTHFR C677T и их комбинация также преобладала, однако появлялись носители мутаций фактора V Leiden и протромбина G20210A в комбинации с другими тромбофилиями.

В связи с большим разнообразием комбинаций мутаций было решено разделить их на 3 группы с учетом силы влияния на риск развития тромбозов (Таблица 7, стр. 23):

- 1) PAI-1/MTHFR – наличие либо полиморфизма PAI-1 675, либо MTHFR C677T.
- 2) PAI-1 + MTHFR – сочетание двух полиморфизмов PAI-1 675 и MTHFR C677T.

3) F5 Leiden/F2 G20210A – наличие мутаций фактора V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с PAI-1 675 и/или MTHFR C677T.

Таблица 18 – Распределение мутаций в контрольной группе и в группах с тромбозами

Мутация	Контроль	ВТ	АТ	ВТ + АТ	%
Нет мутации	0,019	0,027	0,035	0,015	9,6
PAI-1 675	0,119	0,092	0,104	0,042	35,8
MTHFR C677T	0,042	0,019	0,008	0,008	7,7
MTHFR C677T + PAI-1 675	0,135	0,131	0,100	0,027	39,2
F2 G20210A	0,004	0,000	0,000	0,004	0,8
F2 G20210A + PAI-1 675	0,000	0,019	0,000	0,000	1,9
F2 G20210A + MTHFR C677T + PAI 1	0,000	0,000	0,004	0,008	1,2
F5 G1691A	0,000	0,004	0,000	0,000	0,4
F5 G1691A + PAI-1 675	0,000	0,008	0,008	0,000	1,5
F5 G1691A + MTHFR C677T	0,000	0,000	0,004	0,000	0,4
F5 G1691A + MTHFR C677T + PAI-1 675	0,000	0,004	0,004	0,004	1,2
F5 G1691A + F2 G20210A + MTHFR C677T + PAI-1 675	0,000	0,000	0,004	0,000	0,4

После данного деления на группы было выявлено, что между группой контроля и пациентами с венозными тромбозами есть достоверные различия ( $p = 0,029$ ) (Рисунок 5). Как видно из данного рисунка частота тромбоза была достоверно выше среди носителей мутации фактора V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР C677T и/или PAI-1, по сравнению с пациентами без мутаций или с носителями МТГФР C677T и/или PAI-1.

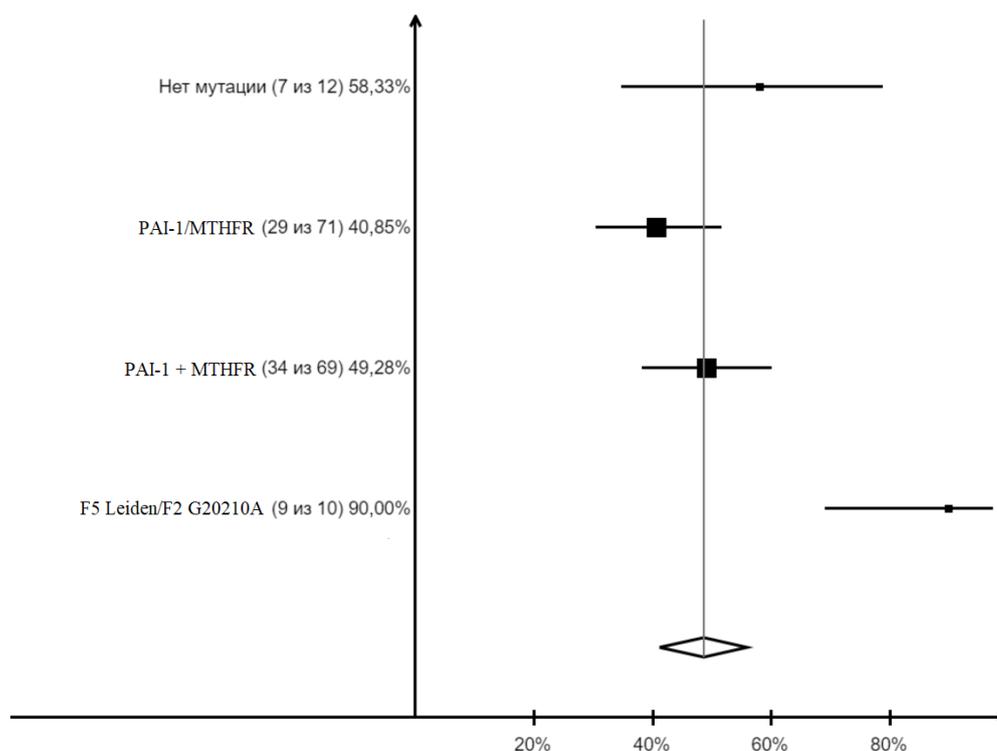


Рисунок 5 – Доля пациентов с венозными тромбозами в зависимости от силы и сочетаемости тромбофилий

*Примечание: Нет мутации – отсутствие мутаций фактора V Leiden, протромбина G20210A, МТГФР C677T и PAI-1; PAI-1/MTHFR – носительство МТГФР C677T или PAI-1; PAI-1 + MTHFR – носительство сочетания полиморфизмов МТГФР C677T и PAI-1; F5 Leiden/F2 G20210A – носительство мутаций V Leiden и/или протромбина G20210A, в сочетании или без полиморфизмов МТГФР C677T и PAI-1.*

Между группой контроля и пациентами с ОИМ есть достоверные различия ( $p = 0,032$ ), частота пациентов с тромбозом была больше при мутации фактора V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР C677T и/или PAI-1, по сравнению с пациентами без мутаций или с носителями МТГФР C677T и/или PAI-1 (Рисунок 6). Из наших данных следует, что доля пациентов с ОИМ увеличивалась при сочетании 3 или 4 мутаций, различия статистически достоверны ( $p = 0,004$ ). Не было найдено достоверного влияния тромбофилий на риск развития ОНМК.

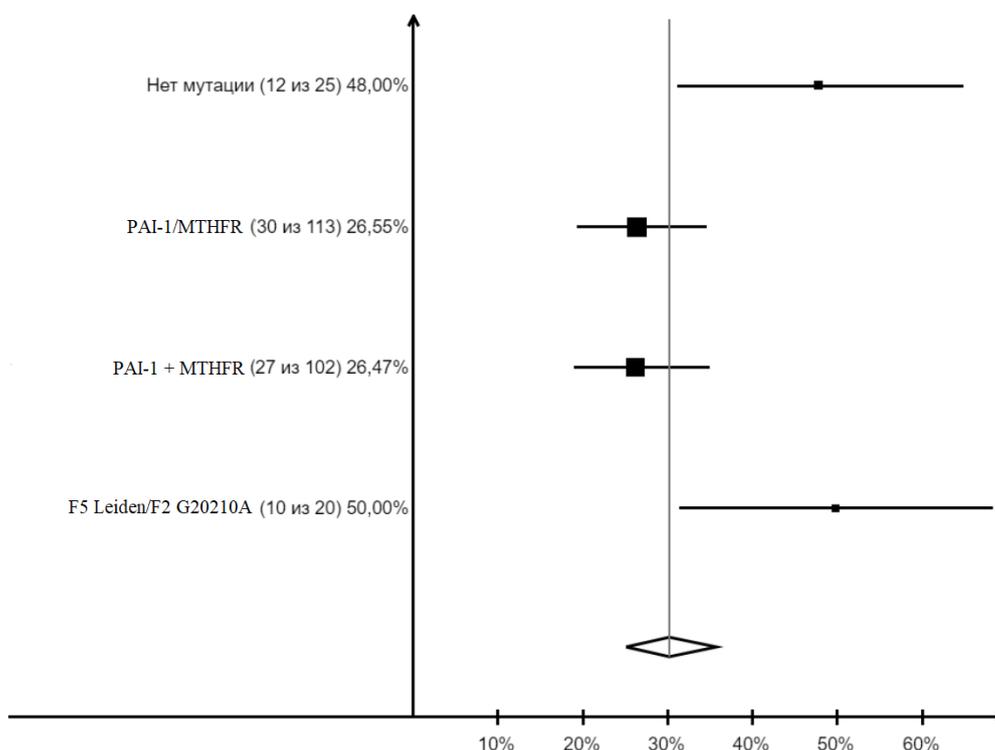


Рисунок 6 – Доля пациентов с ОИМ в зависимости от силы и сочетаемости тромбофилий

*Примечание: Нет мутации – отсутствие мутаций фактора V Leiden, протромбина G20210A, МТГФР C677T и PAI-1; PAI-1/MTHFR – носительство МТГФР C677T или PAI-1; PAI-1 + MTHFR – носительство сочетания полиморфизмов МТГФР C677T и PAI-1; F5 Leiden/F2 G20210A – носительство мутаций V Leiden и/или протромбина G20210A, в сочетании или без полиморфизмов МТГФР C677T и PAI-1.*

При сравнении доли пациентов с сочетанием артериальных и венозных тромбозов с пациентами из группы контроля было получено, что количество мутаций достоверно различается, при комбинации 3 и 4 мутаций доля пациентов с тромбозами возрастала ( $p = 0,006$ ). Частота сочетанных тромбозов была достоверно выше среди носителей мутации фактора V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР C677T и/или PAI-1, по сравнению с пациентами без мутаций или с носителями МТГФР C677T и/или PAI-1 ( $p = 0,010$ ) (Рисунок 7).

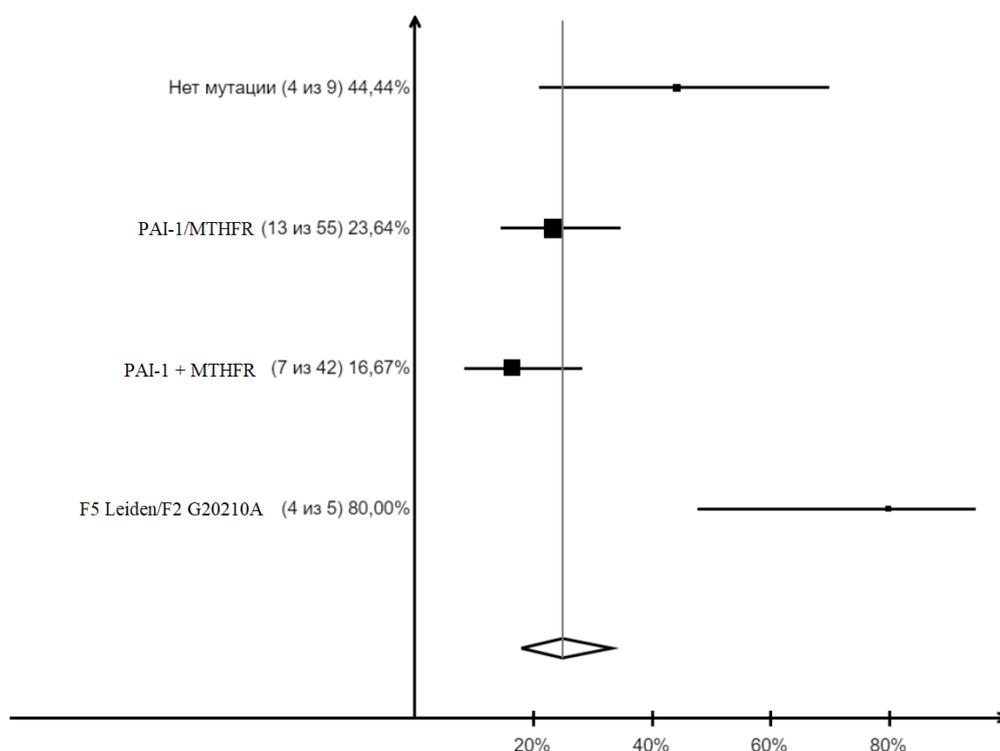


Рисунок 7 – Доля пациентов с сочетанием артериальных и венозных тромбозов в зависимости от силы и сочетаемости тромбофилий

*Примечание: Нет мутации – отсутствие мутаций фактора V Leiden, протромбина G20210A, МТГФР C677T и PAI-1; PAI-1/MTHFR – носительство МТГФР C677T или PAI-1; PAI-1 + MTHFR – носительство сочетания полиморфизмов МТГФР C677T и PAI-1; F5 Leiden/F2 G20210A – носительство мутаций V Leiden и/или протромбина G20210A, в сочетании или без полиморфизмов МТГФР C677T и PAI-1.*

Среди пациентов с MINOCA доля мутации фактора V Leiden была выше, различия статистически достоверны ( $p = 0,021$ ). Также доля сочетания нескольких мутаций была больше среди пациентов с MINOCA, различия приближаются к достоверным ( $p = 0,054$ ). Относительный риск развития данного вида ОИМ при носительстве мутации фактора V Leiden – 2,458 (ДИ – 1,806 – 3,346,  $p = 0,034$ ) (Приложение Б. Таблица Б.2).

В нашем исследовании частота тромбоза коронарных сосудов была выше среди пациентов с MINOCA, различия статистически достоверны ( $p = 0,001$ ) (Рисунок 8). Не было найдено статистически значимых различий по мутациям, их сочетаниям среди пациентов с тромбозом коронарных артерий и без тромбоза.

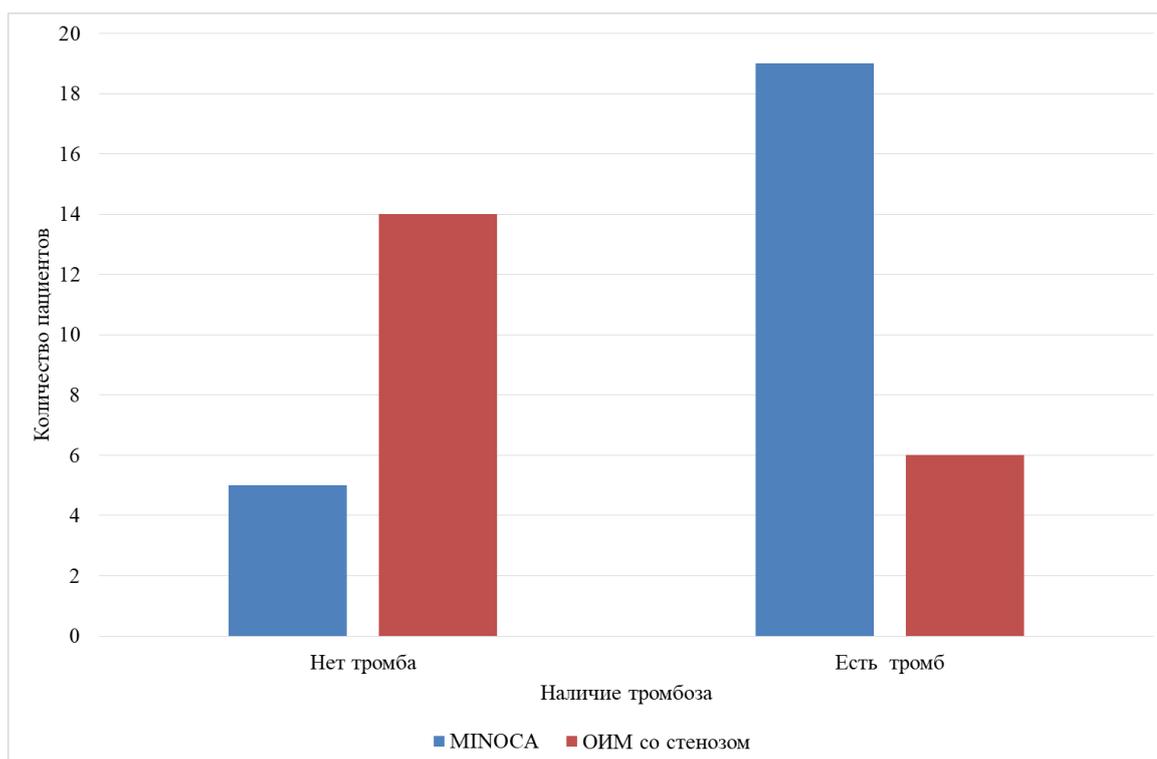


Рисунок 8 – Частота тромбоза коронарных сосудов среди пациентов ОИМ с обструктивным коронарным атеросклерозом и MINOCA

### 3.2 Влияние избыточной массы тела и ожирения на риск развития тромбоза различной локализации

В нашем исследовании частота пациентов с венозными тромбозами была максимальной при весе 100 кг и более ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 9). Частота пациентов с венозными тромбозами была выше при объеме талии 80 см и более ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 10). Частота венозных тромбозов значительно возрастала среди пациентов с  $ИМТ > 25,0 \text{ кг/м}^2$  ( $p < 0,001$ ), так у лиц с  $ИМТ \geq 40,0 \text{ кг/м}^2$  в 100% были выявлены ВТЭ и ТГВ и/или ТПВ (Рисунок 11). Различия в распределении пациентов с ОИМ и ОНМК по весу статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 12 и 13). Было выявлено, что увеличением объема талии возрастала частота пациентов с ОИМ ( $p = 0,015$ ) (Рисунок 14), различия в распределении пациентов с ОНМК по объему талии статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 15). Частота ОИМ увеличивалась среди пациентов с повышенным ИМТ

( $p = 0,045$ ) (Рисунок 16), различия в распределении пациентов с ОНМК по ИМТ статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 17).

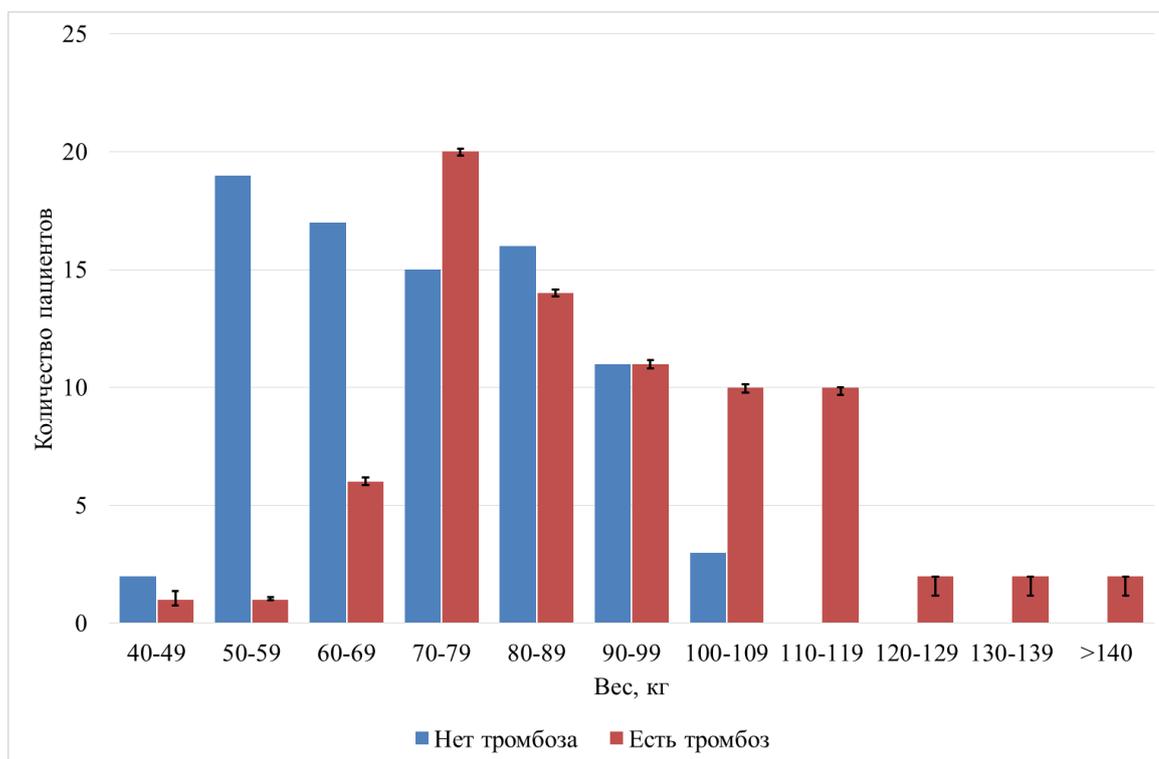


Рисунок 9 – Распределение пациентов с венозными тромбозами по весу

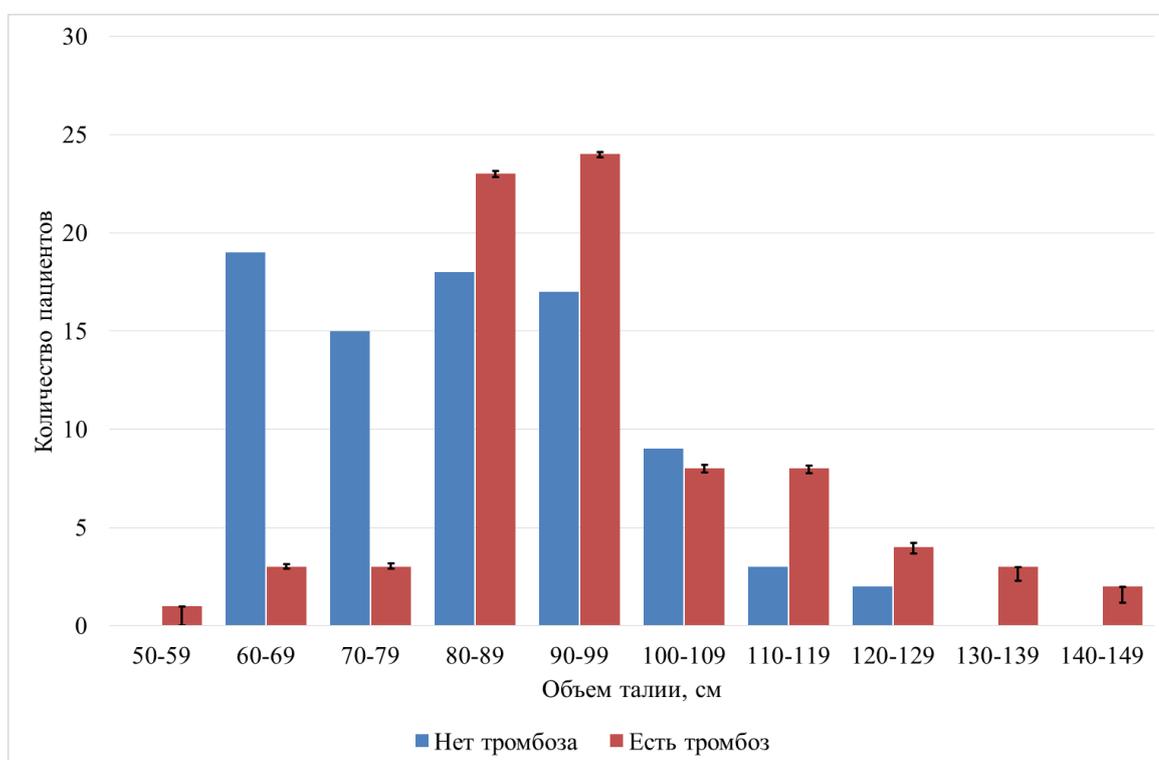


Рисунок 10 – Распределение пациентов с венозным тромбозом по объему

тали

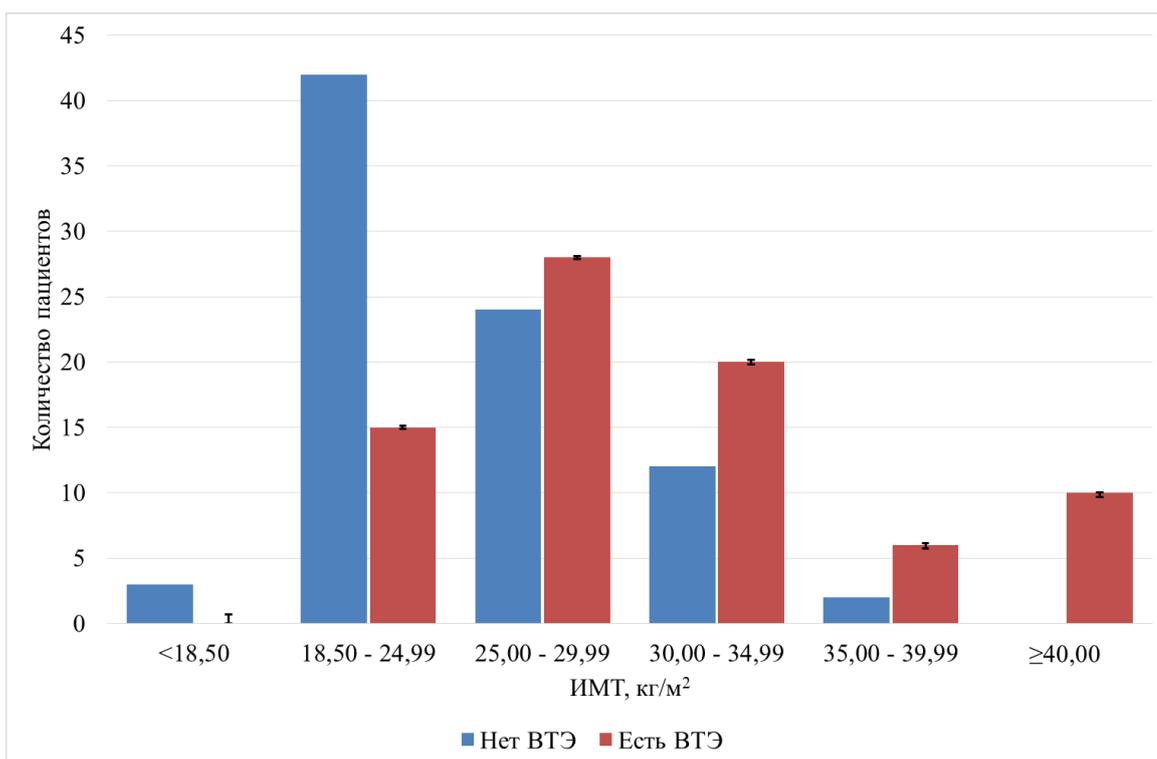


Рисунок 11 – Распределение пациентов с венозным тромбозом по ИМТ

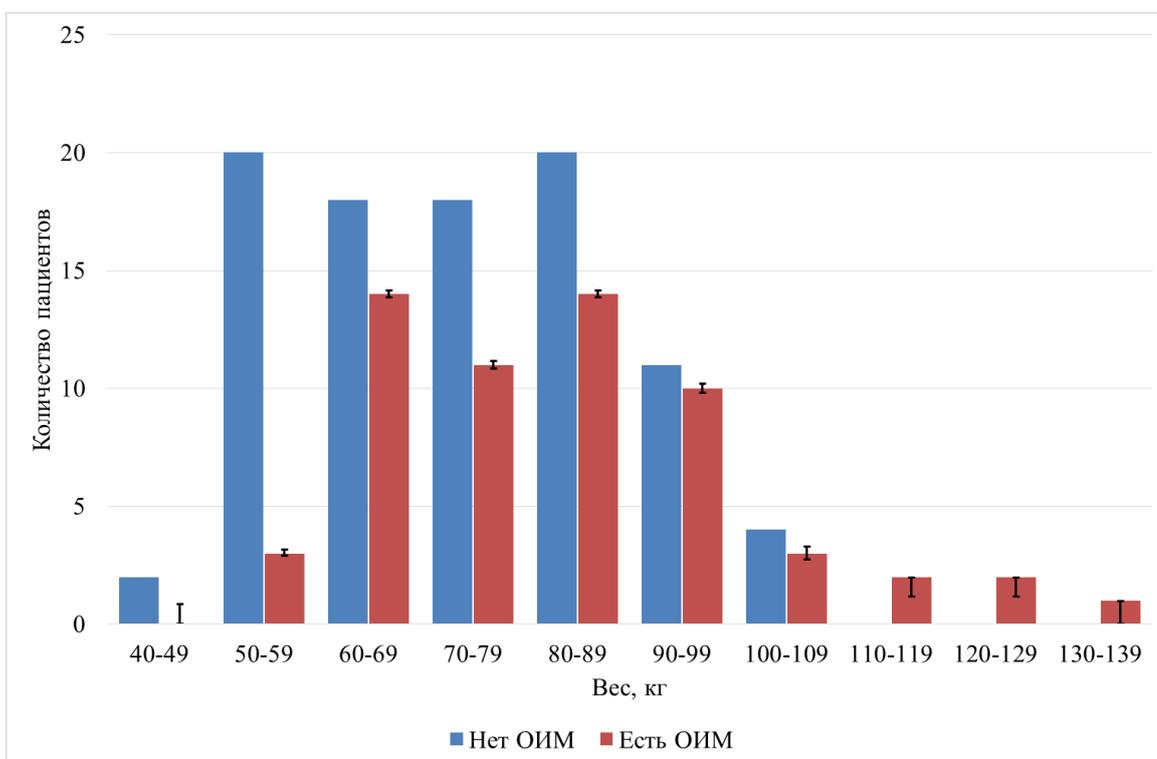


Рисунок 12 – Распределение пациентов с ОИМ по весу

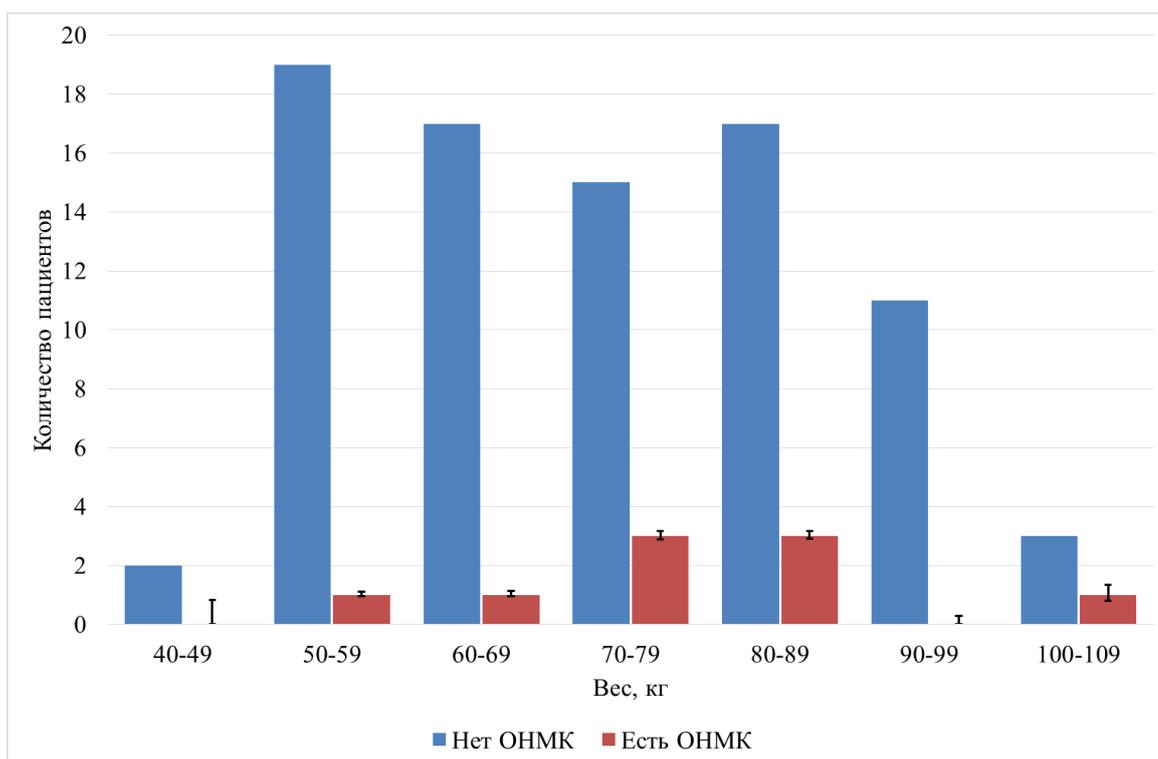


Рисунок 13 – Распределение пациентов с ОНМК по весу

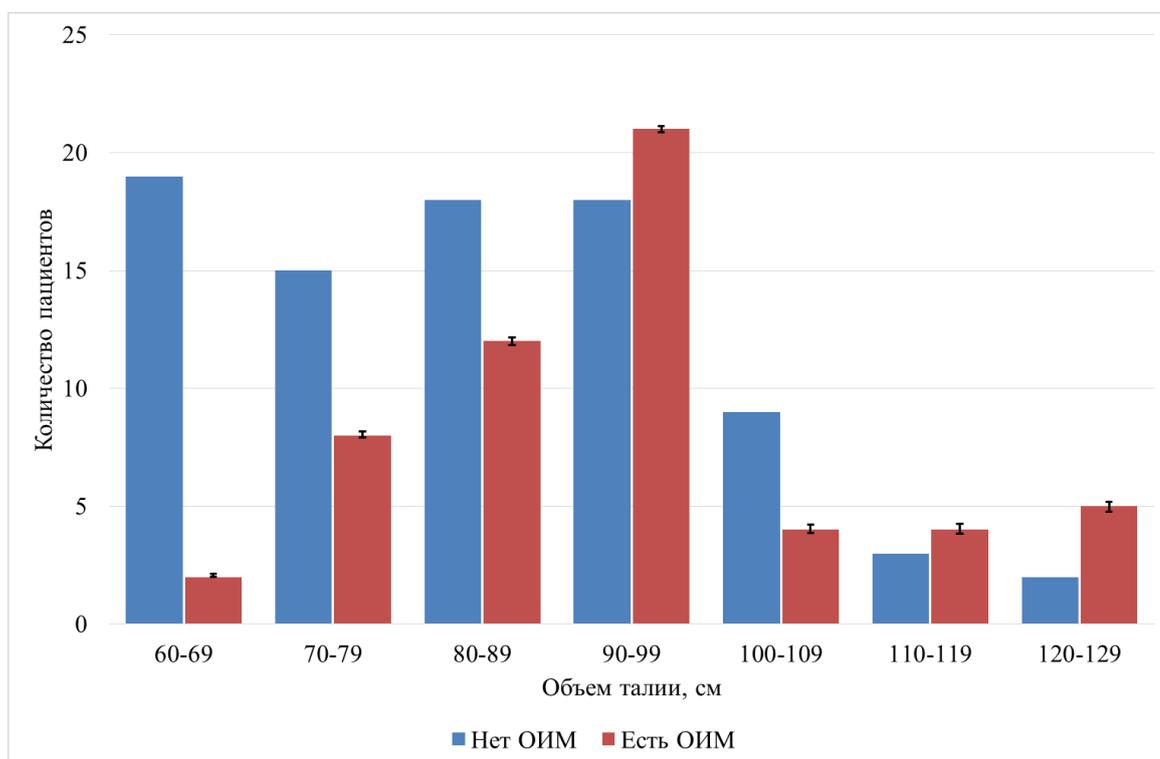


Рисунок 14 – Распределение пациентов с ОИМ по объему талии

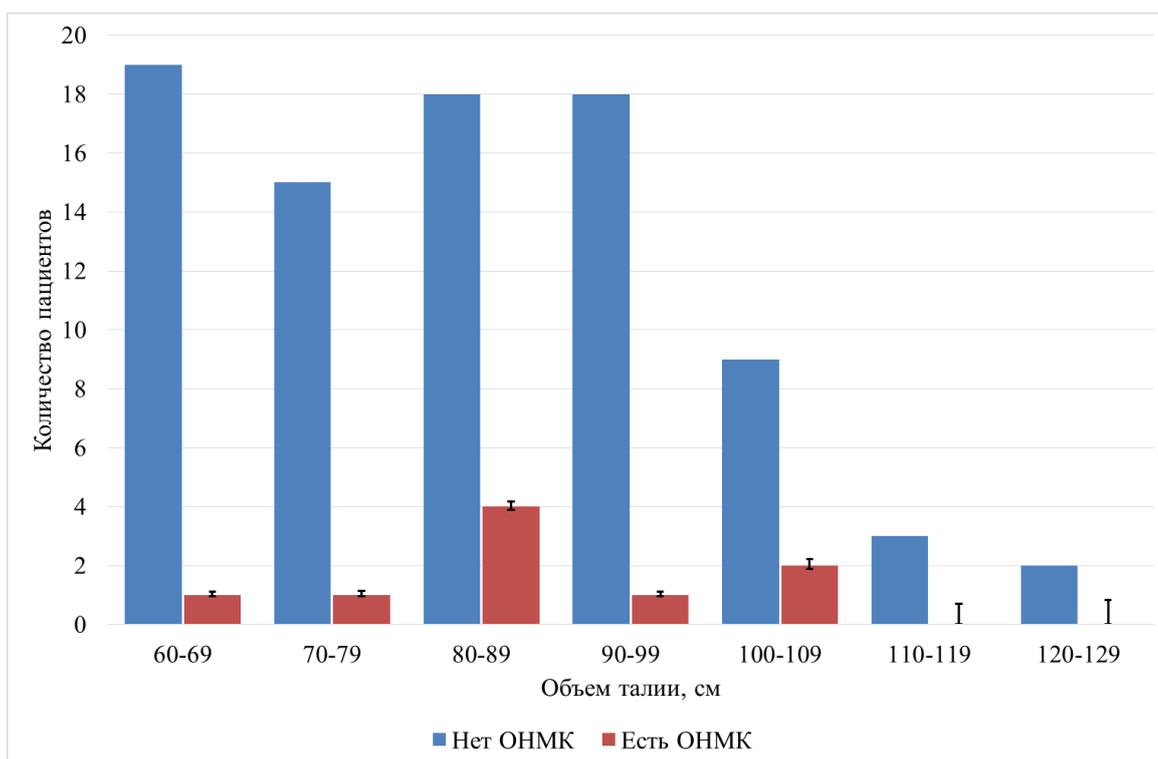


Рисунок 15 – Распределение пациентов с ОНМК по объему талии

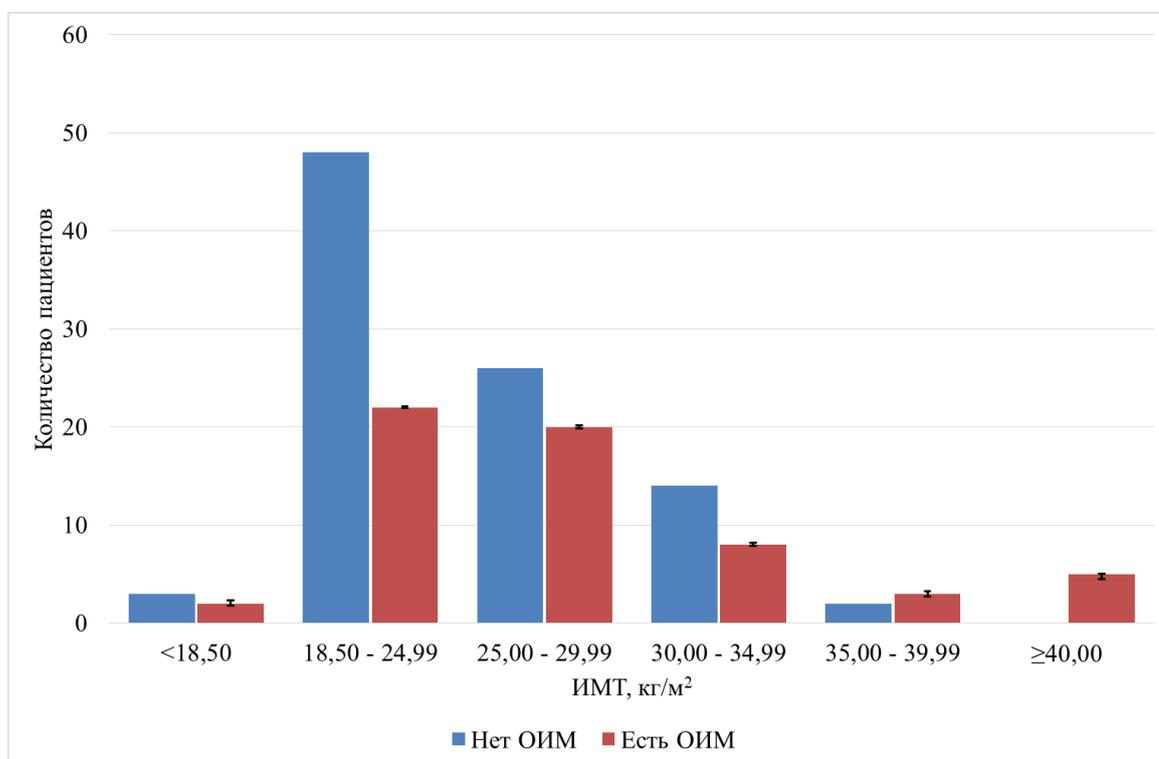


Рисунок 16 – Распределение пациентов с ОИМ по ИМТ

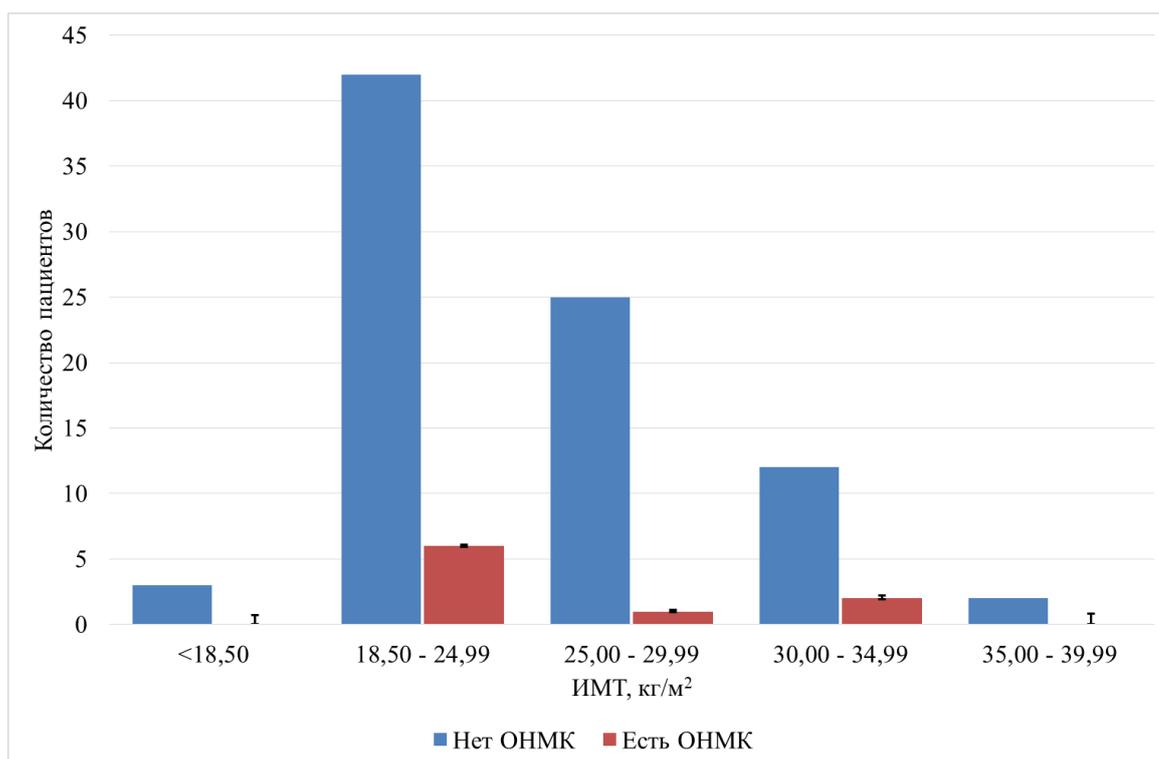


Рисунок 17 – Распределение пациентов с ОНМК по ИМТ

Было выявлено, что с повышением веса увеличивалась частота сочетанных тромбозов ( $p = 0,005$ ) (Рисунок 18), также с увеличением объема талии доля пациентов с тромбозами увеличивается ( $p = 0,022$ ) (Рисунок 19). При увеличении ИМТ возрастала частота пациентов с сочетанными тромбоза, в особенности при  $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$  ( $p = 0,004$ ) (Рисунок 20).

В нашем исследовании риск развития венозных тромбозов повышался в 2,110 раза (ДИ – 1,224 - 3,636) при избыточной массе тела ( $p = 0,005$ ). 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  $\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$  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 ( $p > 0,05$ ) (Приложение Б. Таблица Б.3).

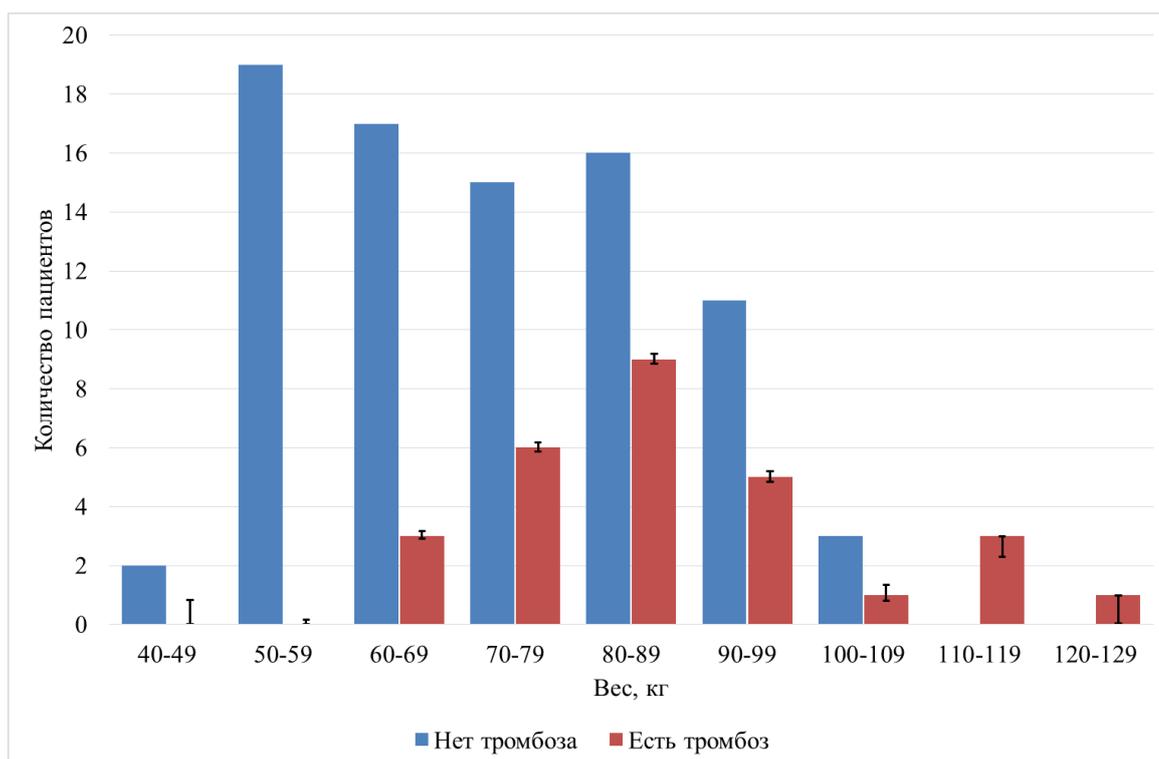


Рисунок 18 – Распределение пациентов с сочетанием артериальных и венозных тромбозов по весу

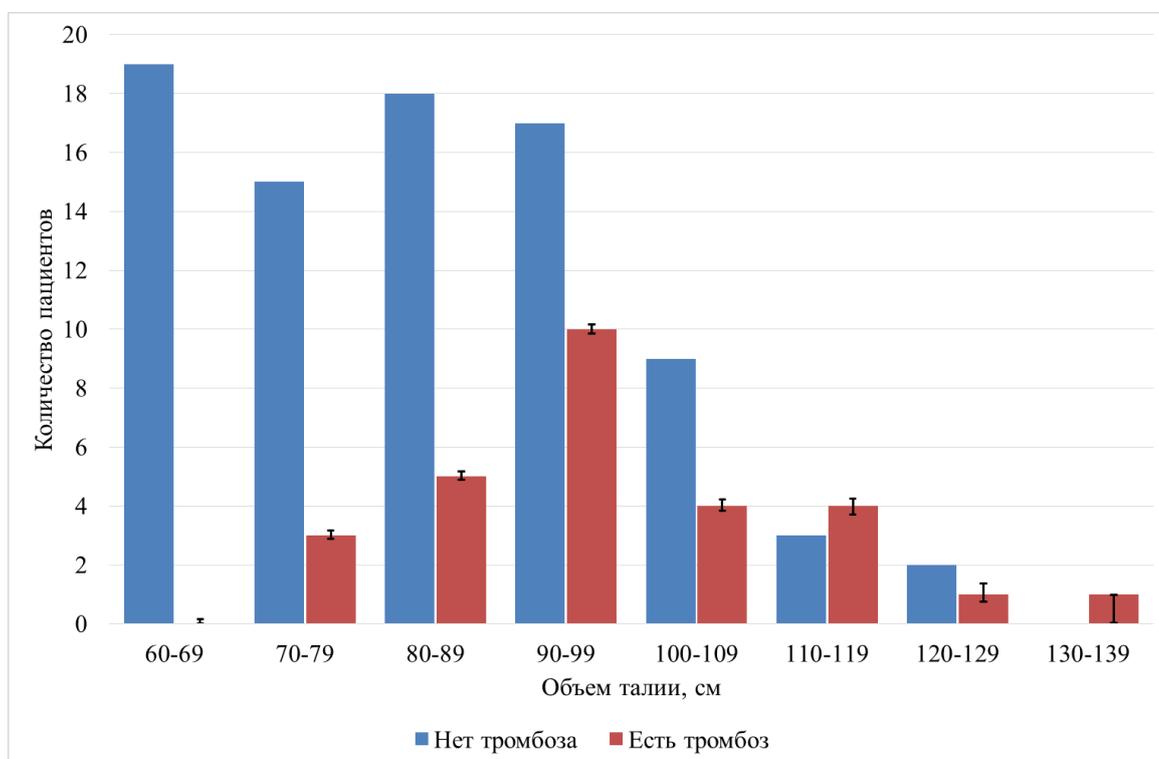


Рисунок 19 – Распределение пациентов с сочетанием артериальных и венозных тромбозов по объему талии

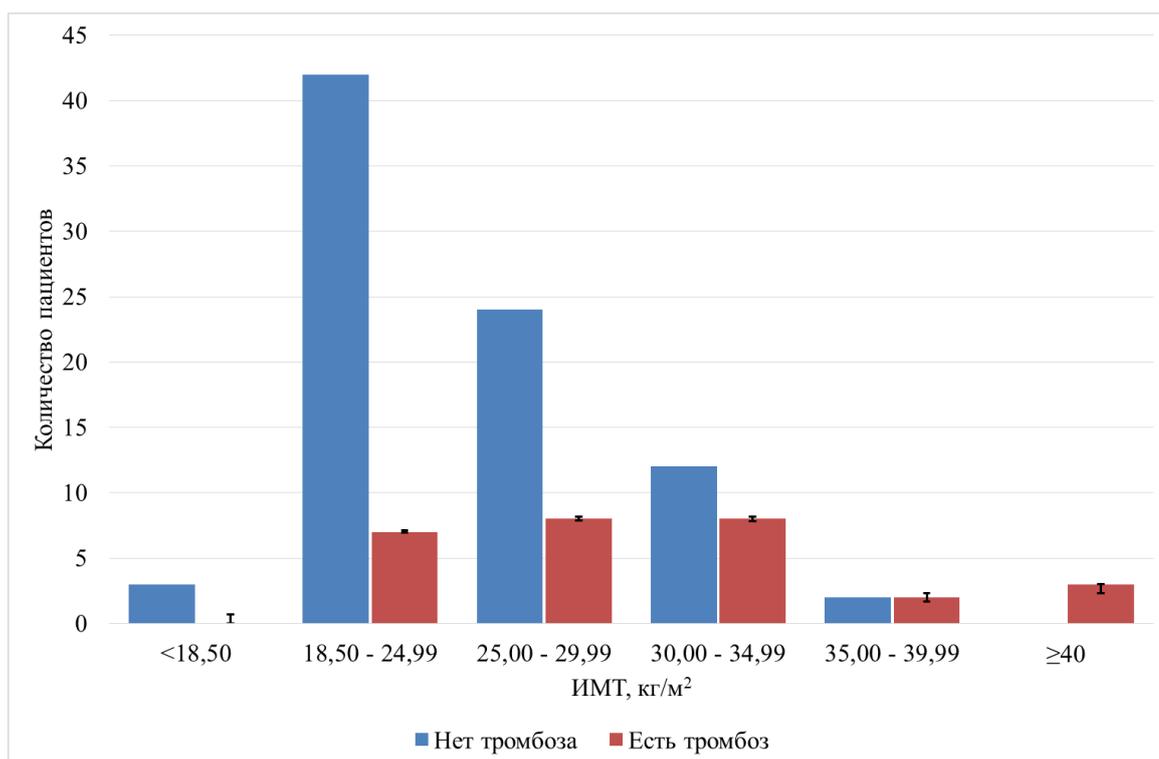


Рисунок 20 – Распределение пациентов с сочетанием артериальных и венозных тромбозов по ИМТ

### 3.4 Совместное влияние ожирения и врожденных тромбофилий на различные виды тромбозов

В связи с тем, что была найдена корреляция между ожирением, тромбофилиями и тромбозами, было решено разделить пациентов на:

- 1) Группу с сочетанием двух факторов – повышенного ИМТ и тромбофилий;
- 2) Группу с одним фактором – наличие либо тромбофилии, либо повышенного ИМТ, либо отсутствие факторов.

Доля пациентов с сочетанием двух факторов была больше в группах с венозными и сочетанными тромбозами ( $p < 0,001$ ), по сравнению с группой контроля (Рисунок 21). Из полученных данных видно, 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,  $p = 0,044$ ) (Приложение Б. Таблица Б.4).

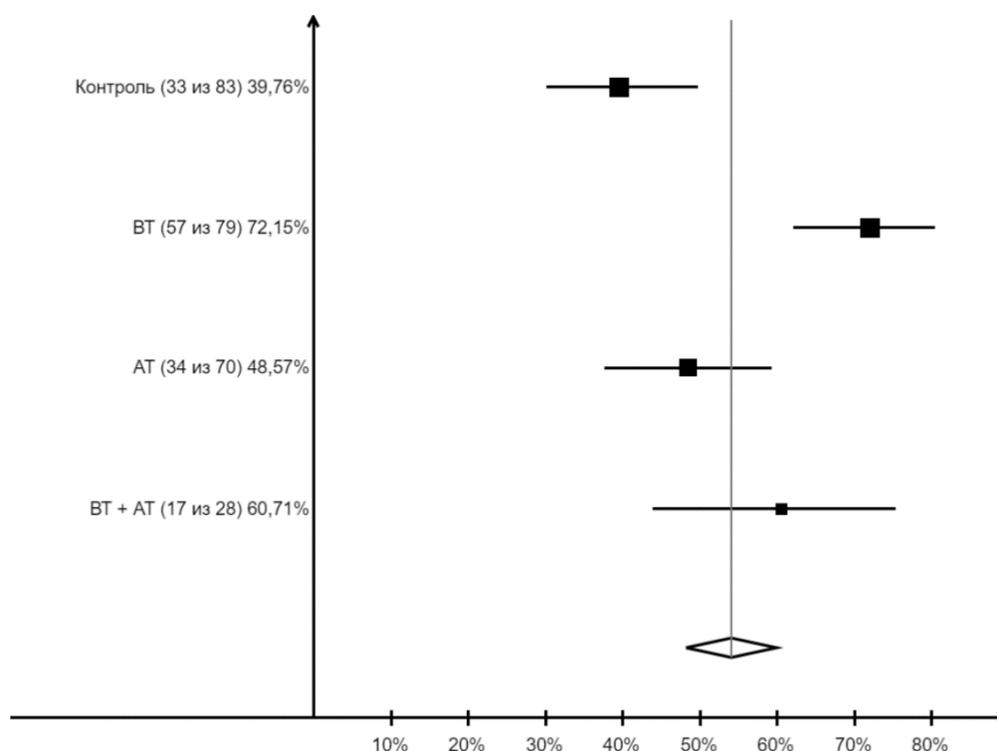


Рисунок 21 – Доля пациентов с сочетанием избыточной массы тела, ожирения и тромбофилий среди пациентов контрольной группы и пациентов с тромбозами

При более подробном рассмотрении влияния сочетания тромбофилий и повышенного ИМТ видно, что доля венозных тромбозов меньше, в группах с наличием одного фактора, тогда, как при сочетании тромбофилий с избыточной массой тела или ожирением доля пациентов с венозными тромбозами возрастала (Рисунок 22), больше всего была доля пациентов с венозными тромбозами среди пациентов с мутациями V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР С677Т и/или PAI-1 и повышенным ИМТ, различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Частота артериальных тромбозов была больше среди пациентов с мутациями V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР С677Т и/или PAI-1 и повышенным ИМТ ( $p = 0,047$ ) (Рисунок 23). Доля пациентов с сочетанными тромбозами была также больше при мутациях V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР С677Т и/или PAI-1 и повышенным ИМТ, в группах с одним фактором риска тромбозов было меньше,

чем при сочетании повышенного ИМТ и тромбофилий, различия статистически достоверны ( $p = 0,007$ ) (Рисунок 24).

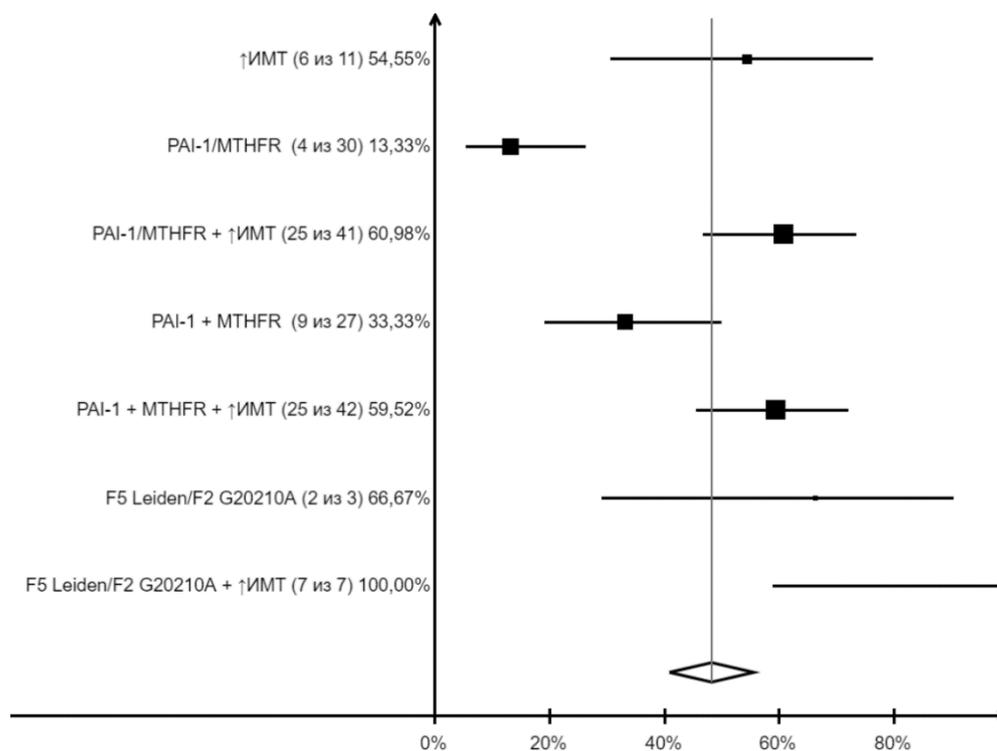


Рисунок 22 – Доля пациентов с венозными тромбозами в сравниваемых подгруппах

*Примечание:* ↑ИМТ – ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; PAI-1/MTHFR – наличие полиморфизмов МТГФР С677Т или PAI-1; PAI-1/MTHFR + ↑ИМТ – наличие полиморфизмов МТГФР С677Т или PAI-1 и ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; PAI-1 + MTHFR – сочетание полиморфизмов МТГФР С677Т и PAI-1; PAI-1 + MTHFR + ↑ИМТ – сочетание полиморфизмов МТГФР С677Т и PAI-1 и ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; F5 Leiden/F2 G20210A – мутации фактора V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР С677Т и/или PAI-1; F5 Leiden/F2 G20210A + ↑ИМТ – мутации фактора V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР С677Т и/или PAI-1 и ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>.

Было выявлено, что даже при сочетании таких слабых тромбофилий, как полиморфизмы PAI-1 и/ или MTHFR, с ожирением риск развития тромбозов повышается (Приложение Б. Таблица Б.5). При сочетании полиморфизмов МТГФР С677Т или PAI-1 с повышенным ИМТ ОР венозных тромбозов составлял – 4,566 (ДИ – 1,779-11,765,  $p < 0,001$ ), при сочетании МТГФР С677Т с PAI-1 и

повышенным ИМТ ОР был 1,786 (ДИ – 0,991-3,215,  $p = 0,03$ ). При сочетании PAI-1 и/или MTHFR с повышенным ИМТ риск развития сочетанных тромбозов повышался в 2,703 раза (ДИ – 0,943 - 7,752,  $p = 0,049$ ). При сочетании повышенного ИМТ и тромбофилий риск развития артериальных тромбозов повышался, однако, различия были не достоверны. Причиной низкой достоверности может быть малый размер выборки.

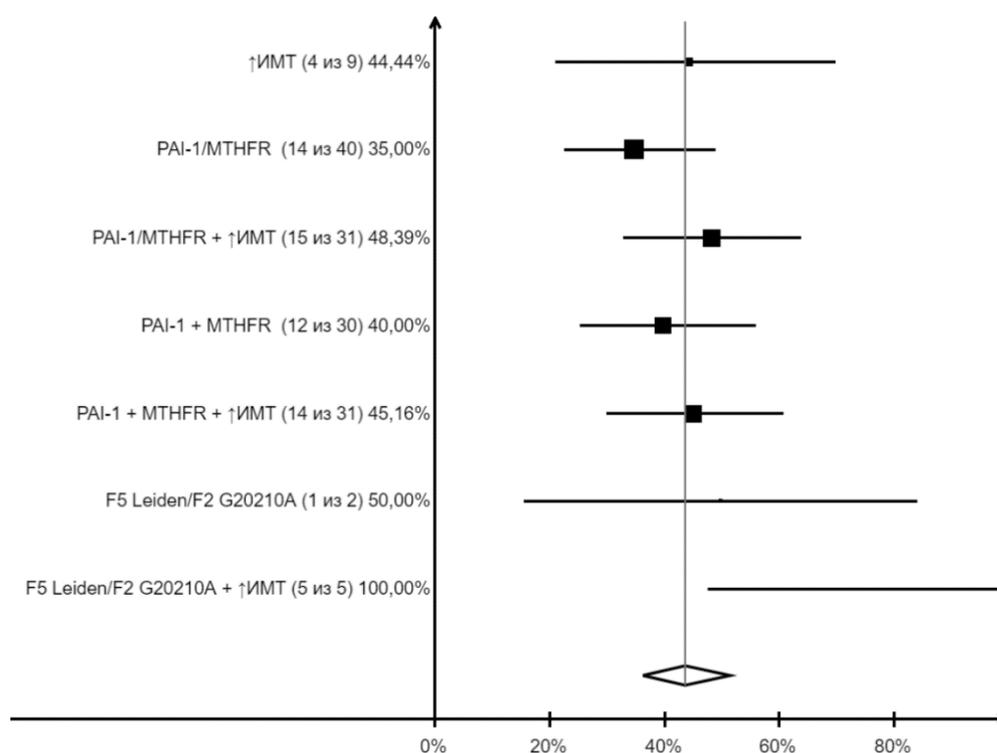


Рисунок 23 – Доля пациентов с артериальными тромбозами в сравниваемых подгруппах

*Примечание:* ↑ИМТ – ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; PAI-1/MTHFR – наличие полиморфизмов МТГФР С677Т или PAI-1; PAI-1/MTHFR + ↑ИМТ – наличие полиморфизмов МТГФР С677Т или PAI-1 и ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; PAI-1 + MTHFR – сочетание полиморфизмов МТГФР С677Т и PAI-1; PAI-1 + MTHFR + ↑ИМТ – сочетание полиморфизмов МТГФР С677Т и PAI-1 и ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; F5 Leiden/F2 G20210A – мутации фактора V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР С677Т и/или PAI-1; F5 Leiden/F2 G20210A + ↑ИМТ – мутации фактора V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР С677Т и/или PAI-1 и ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>.

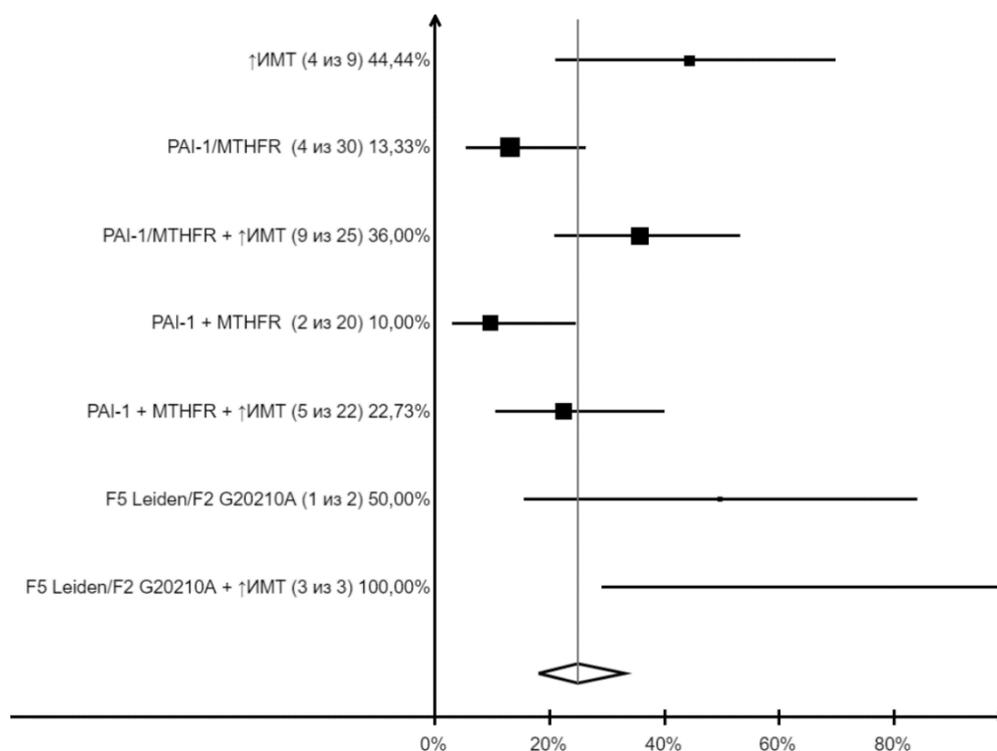


Рисунок 24 – Доля пациентов с сочетанными тромбозами в сравниваемых подгруппах

*Примечание: ↑ИМТ – ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; PAI-1/MTHFR – наличие полиморфизмов МТГФР С677Т или PAI-1; PAI-1/MTHFR + ↑ИМТ – наличие полиморфизмов МТГФР С677Т или PAI-1 и ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; PAI-1 + MTHFR – сочетание полиморфизмов МТГФР С677Т и PAI-1; PAI-1 + MTHFR + ↑ИМТ – сочетание полиморфизмов МТГФР С677Т и PAI-1 и ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; F5 Leiden/F2 G20210A – мутации фактора V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР С677Т и/или PAI-1; F5 Leiden/F2 G20210A + ↑ИМТ – мутации фактора V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР С677Т и/или PAI-1 и ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>.*

В исследовании проведена оценка риска развития тромбоза при сочетании висцерального ожирения с тромбофилиями (Приложение Б. Таблица Б.6). Критерием висцерального ожирения у женщин был ОТ более 80 см, у мужчин ОТ 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 ОТ 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.

### **3.3 Влияние факторов и сопутствующей патологии на риск развития артериальных и венозных тромбозов**

Частота венозных тромбозов была выше среди пациентов с гиподинамией, различия статистически достоверны ( $p = 0,008$  – для пациентов с ТГВ и/или ТПВ;  $p < 0,001$  – для пациентов с ВТЭ). Доля пациентов с венозных тромбозов была выше при наличии ВРВНК, различия статистически достоверны ( $p = 0,004$  – для пациентов с ТГВ и/или ТПВ;  $p < 0,016$  – для пациентов с ВТЭ). Среди пациентов с ВТЭ чаще всего встречалась ИБС: атеросклеротический кардиосклероз (на основании медицинской документации и КАГ) ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 25). В нашем исследовании доля пациентов с венозными тромбозами была больше при стаже ИБС менее 1 года и более 15 лет, различия статистически достоверны ( $p = 0,025$ ) (рисунки 26 – 28). Было выявлено, что доля СД 2 типа больше среди пациентов с венозными тромбозами, различия статистически достоверны ( $p = 0,006$ ). Из представленных данных видно, что доля пациентов с венозными тромбозами была больше при длительности СД менее 4 лет и более 15 лет ( $p = 0,044$ ) (рисунки 29 – 31). У пациентов с венозными тромбозами чаще всего выявлялась ГБ 3 степени, различия статистически достоверны ( $p = 0,001$ ), (Рисунок 32). Среди пациентов с венозными тромбозами была больше доля пациентов с ФП пароксизмальной формы (Рисунок 33), различия приближаются к статистически достоверным ( $p = 0,051$ ). Также данный вид тромбоза был чаще при хронической сердечной недостаточности, с увеличением стадии ХСН по NYHA повышалась

доля пациентов с венозным тромбозом ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 34). Доля БА была статистически выше среди пациентов с венозными тромбозами ( $p = 0,012$ ).

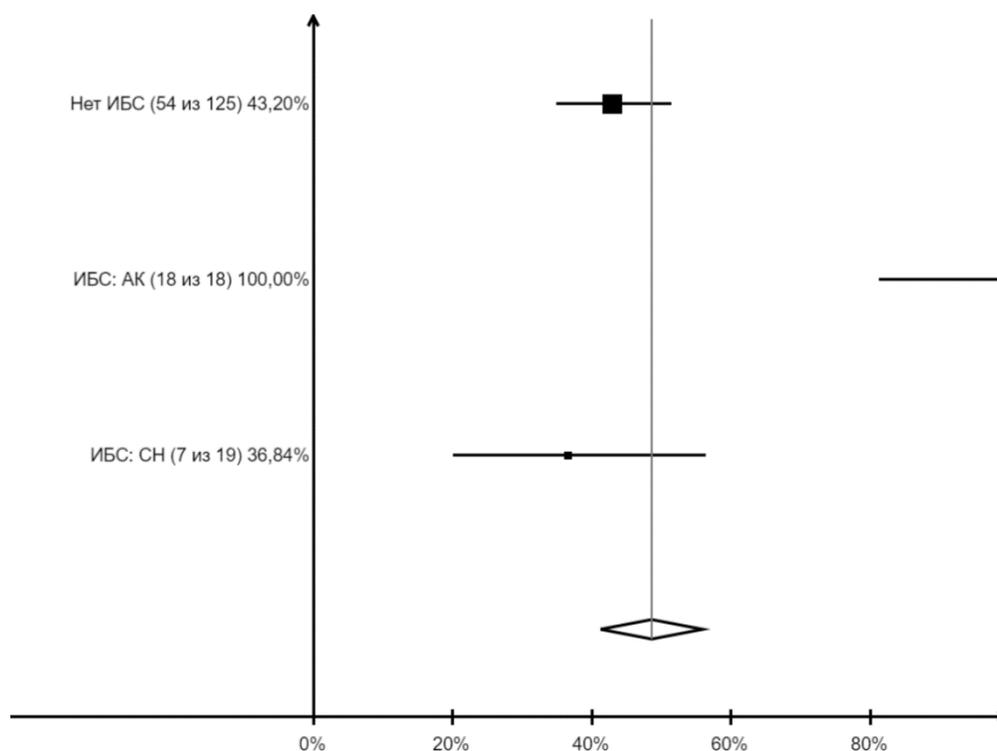


Рисунок 25 – Доля ИБС среди пациентов с венозными тромбозами

*Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИБС: АК – ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз; ИБС: СН – ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения*

Доля артериальными тромбозами среди пациентов с СД 2 типа была выше, чем в группе контроля, различия статистически достоверны ( $p = 0,001$ ). Частота артериальными тромбозами была больше в группах пациентов с ГБ 2 и 3 степени по сравнению с пациентами без ГБ, различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 35). Также была выявлена зависимость частоты артериального тромбоза от длительности ГБ, из представленных данных видно, что доля пациентов с артериальными тромбозами увеличивается с длительностью ГБ ( $p = 0,025$ ) (рисунки 36 – 38). При проведении корреляционного анализа было выявлено, что пациенты с тромбофилиями имеют различный ОР развития тромбоза в зависимости от наличия ГБ. У пациентов с ГБ влияние почти всех мутаций статистически не достоверно, а при отсутствии ГБ мутации фактора V

Leiden и МТГФР С677Т повышают ОР в 5,07 и 2,86 раза соответственно ( $p = 0,046$ ) (Приложение Б. Таблица Б.7).

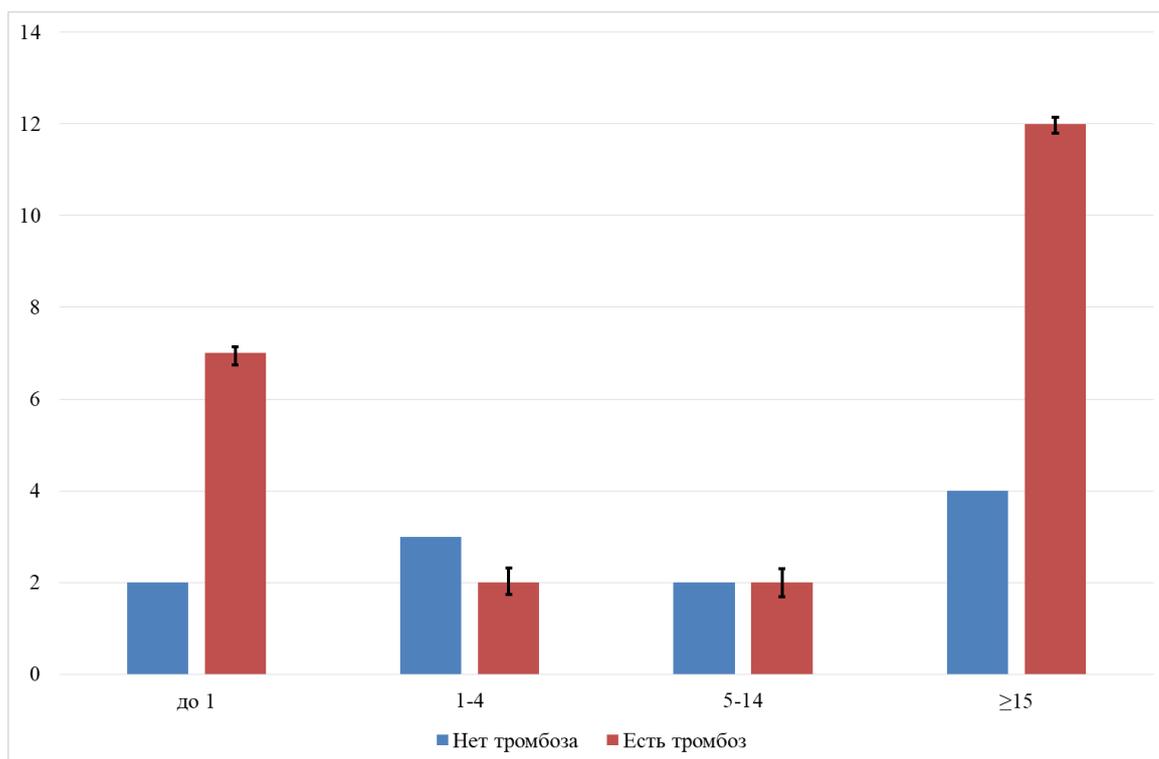


Рисунок 26 – Частота венозных тромбозов в зависимости от длительности ИБС

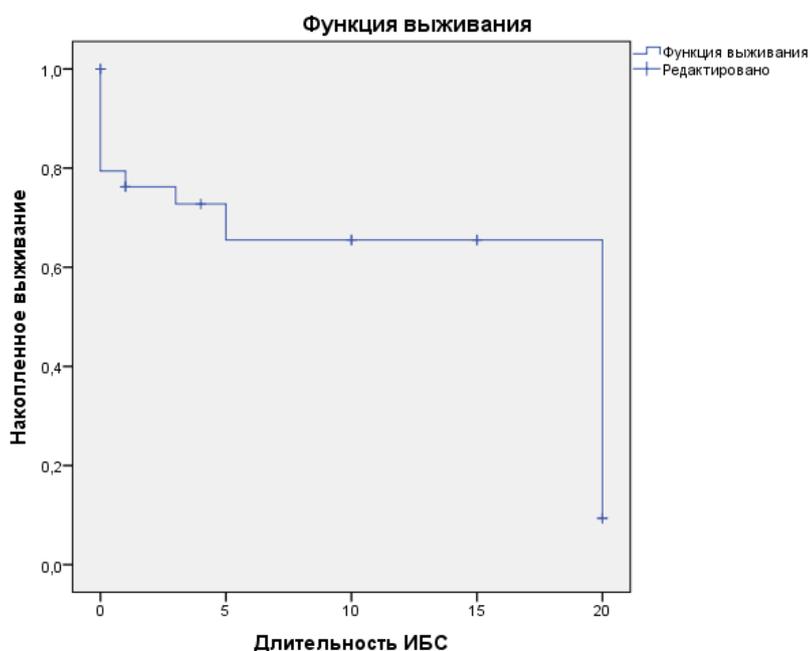


Рисунок 27 – График выживаемости по Каплан-Майер для факта наступления венозного тромбоза в зависимости от длительности ИБС

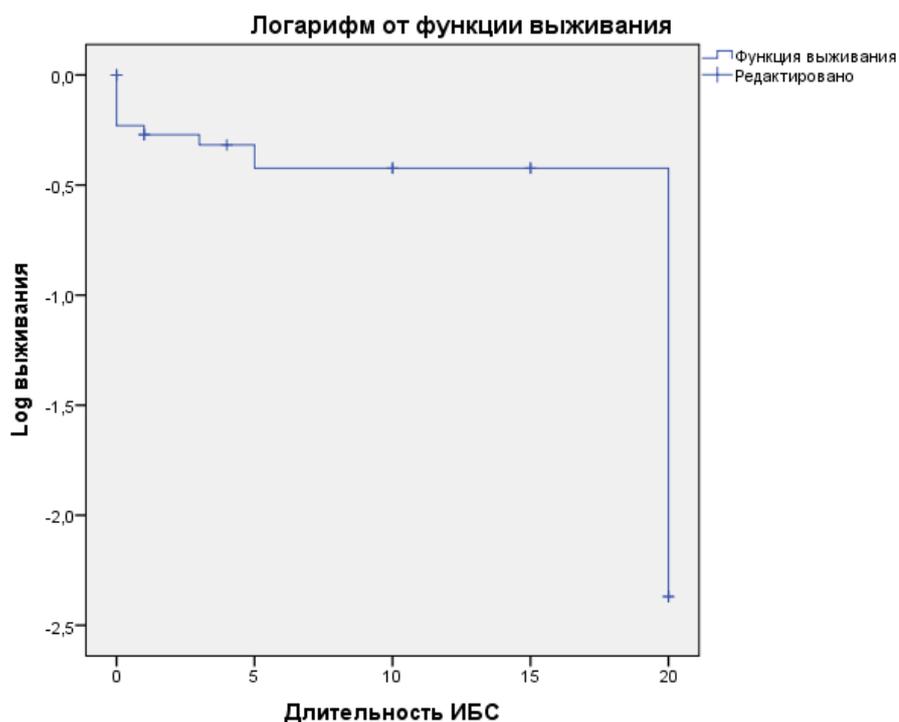


Рисунок 28 – График логарифма выживаемости по Каплан-Майер для факта наступления венозного тромбоза в зависимости от длительности ИБС

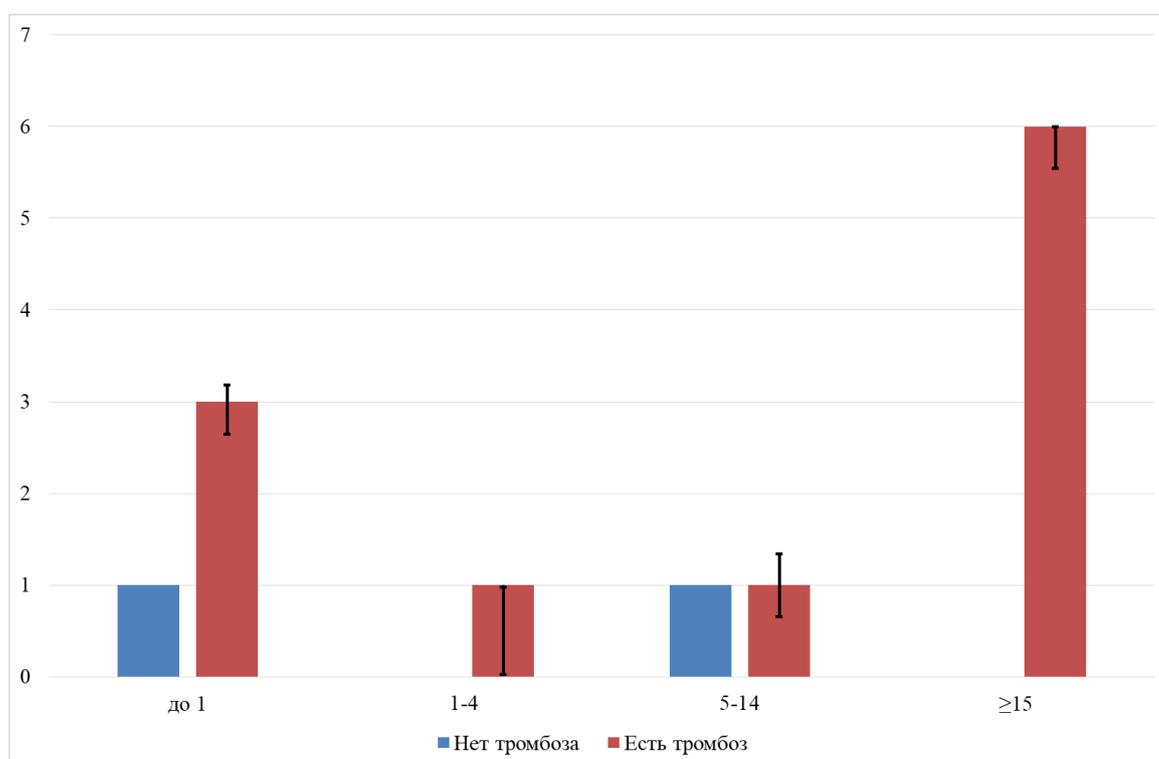


Рисунок 29 – Частота венозных тромбозов в зависимости от длительности

СД

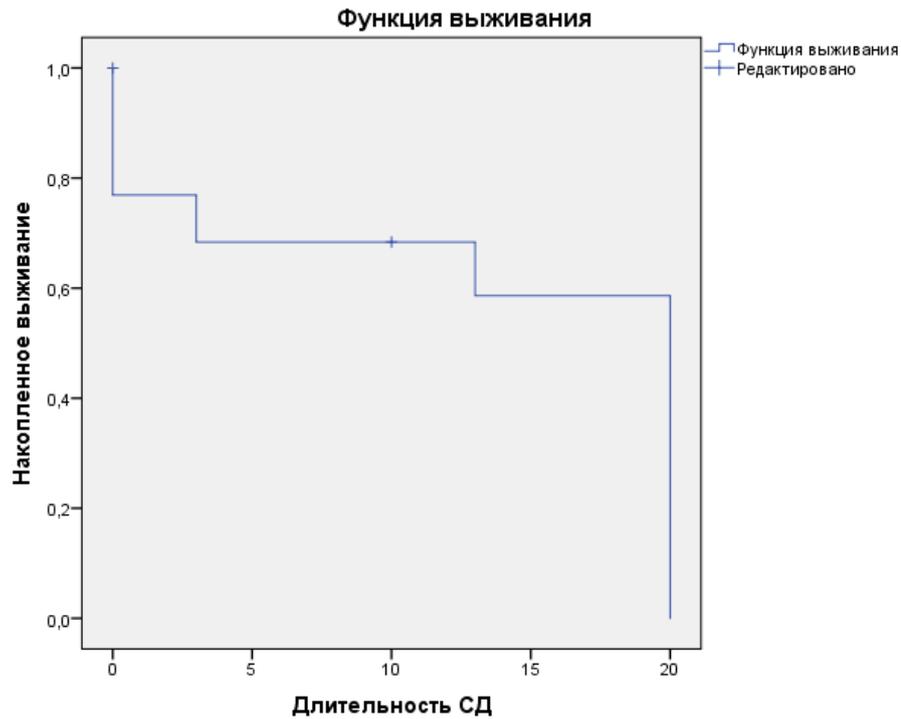


Рисунок 30 – График выживаемости по Каплан-Майер для факта наступления венозного тромбоза в зависимости от длительности СД

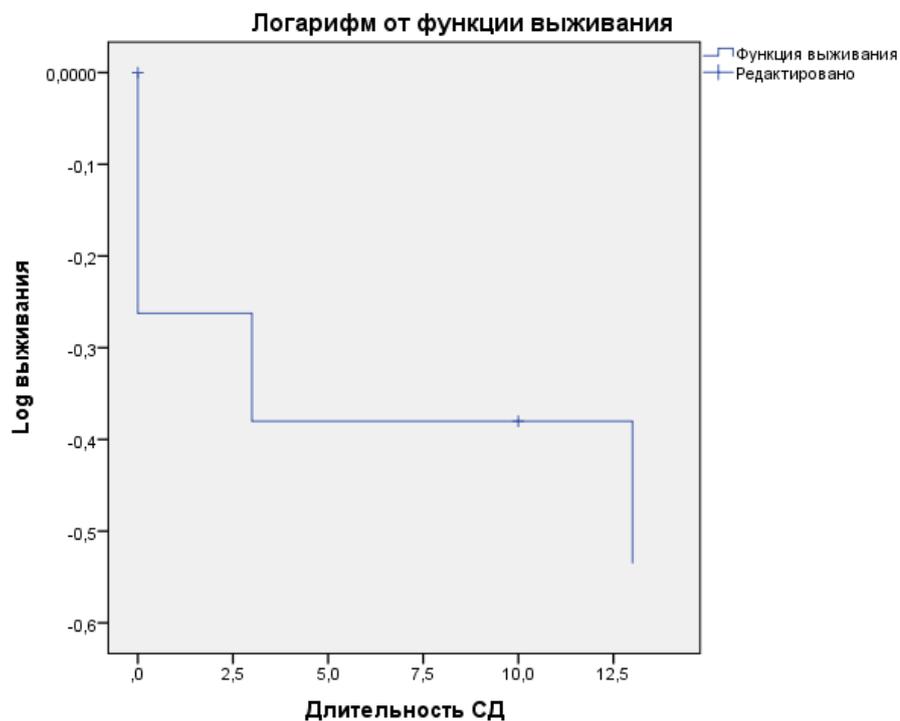


Рисунок 31 – График логарифма выживаемости по Каплан-Майер для факта наступления венозного тромбоза в зависимости от длительности СД

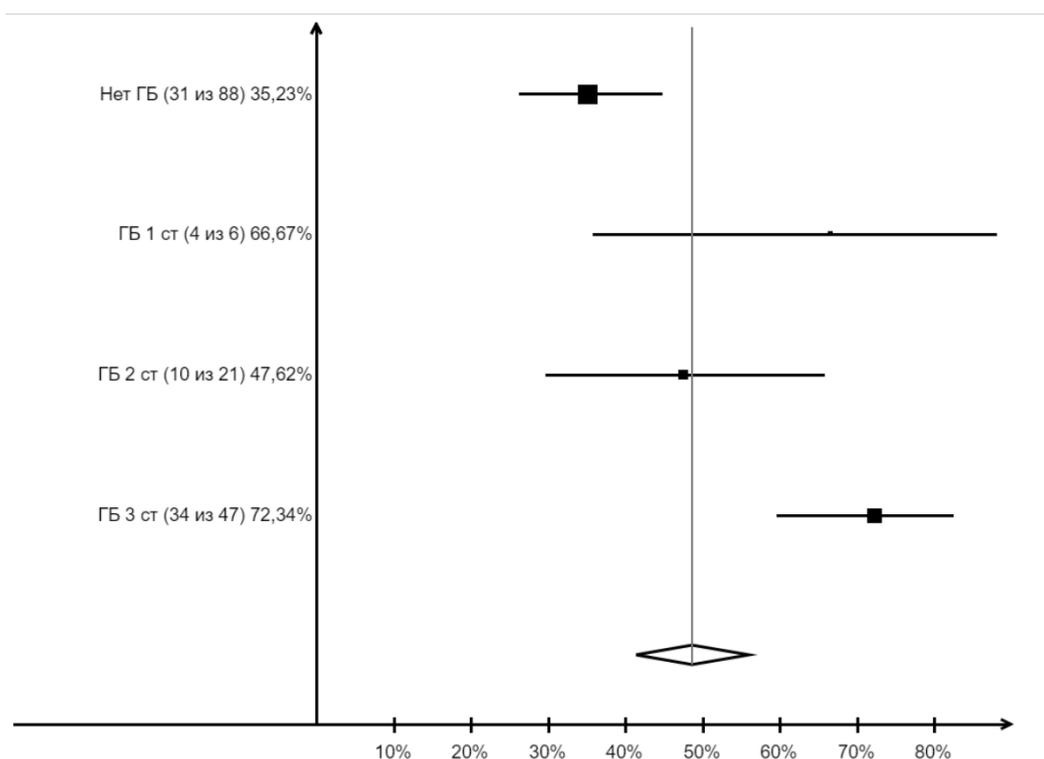


Рисунок 32 – Доля пациентов с венозными тромбозами при ГБ  
*Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь*

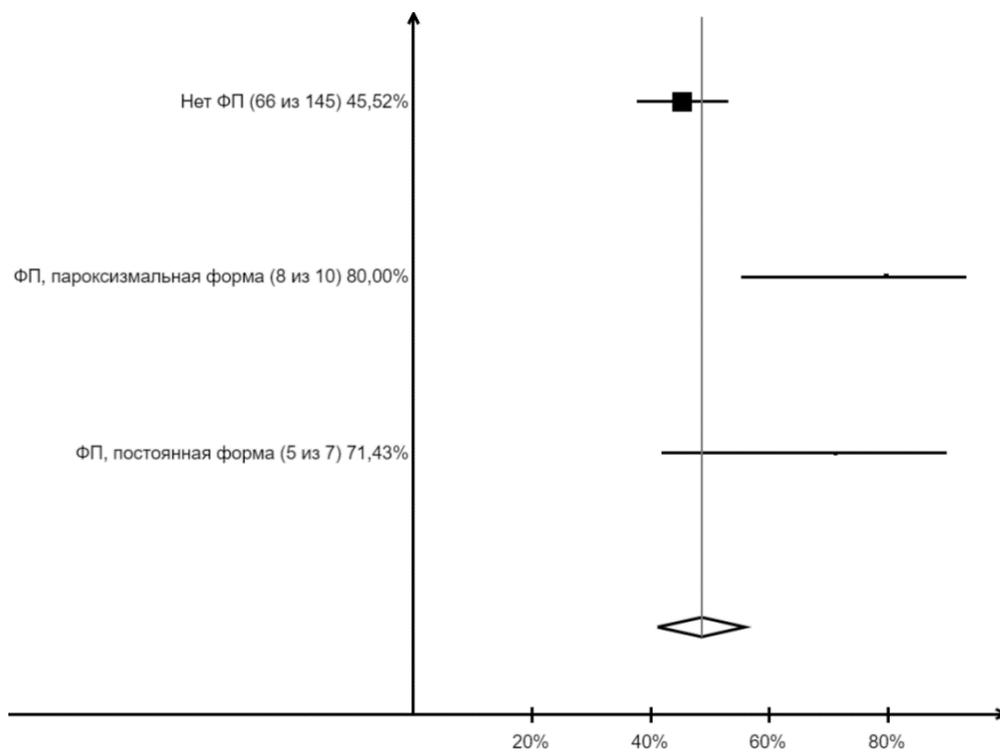


Рисунок 33 – Доля пациентов с ФП среди пациентов с венозными тромбозами

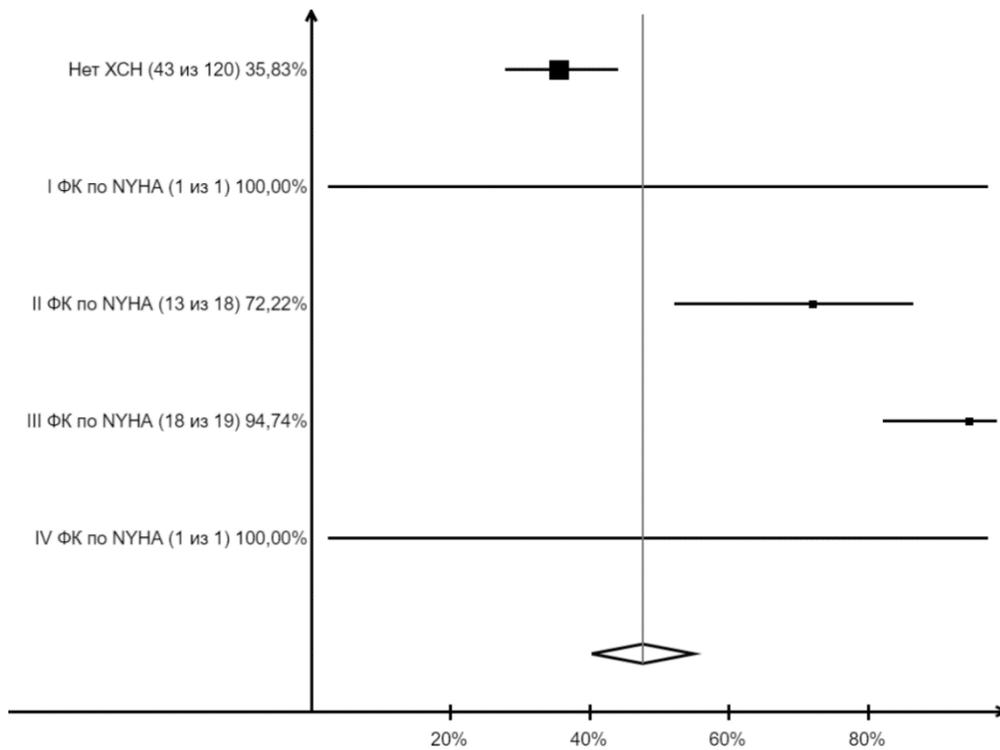


Рисунок 34 – Доля пациентов с XCH по NYHA среди пациентов с венозными тромбозами

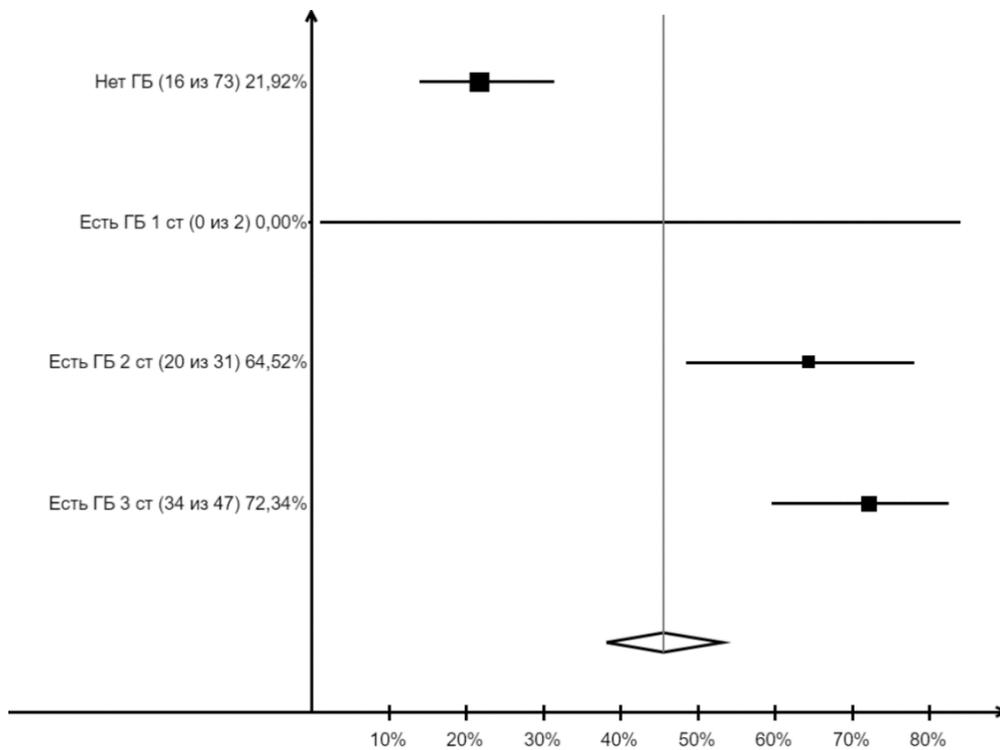


Рисунок 35 – Доля пациентов с артериальными тромбозами при ГБ

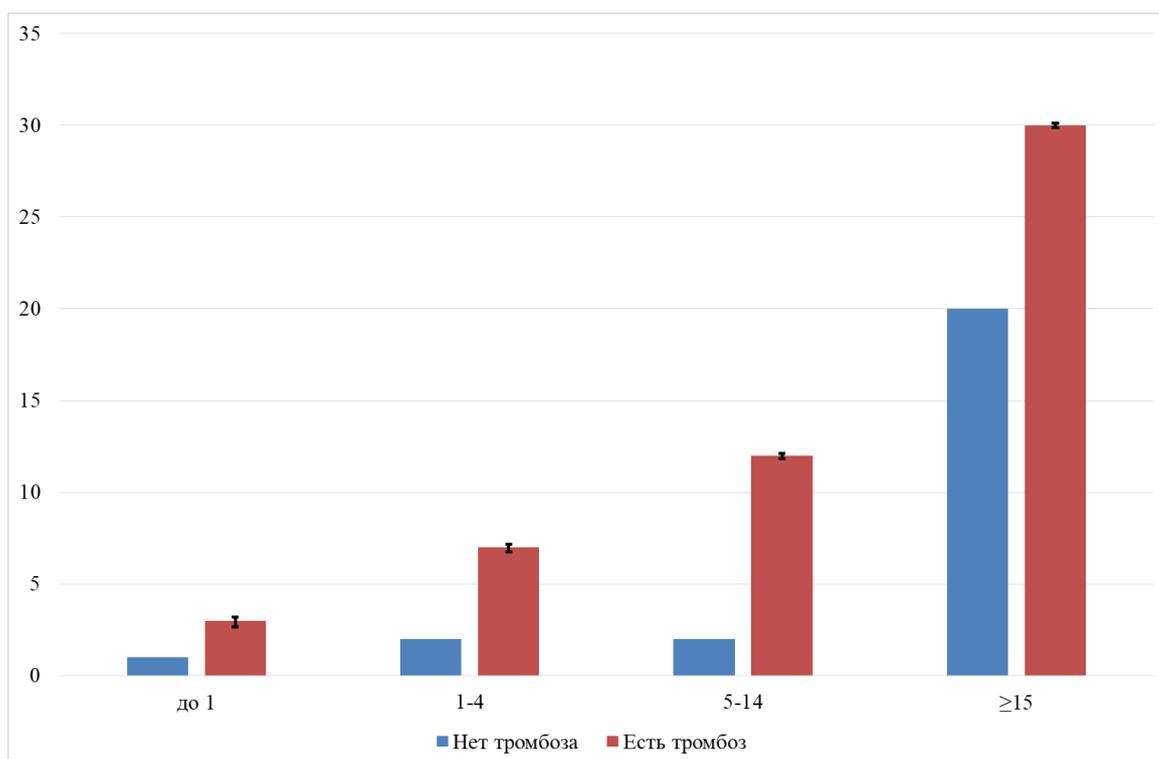


Рисунок 36 – Частота артериальных тромбозов в зависимости от длительности ГБ

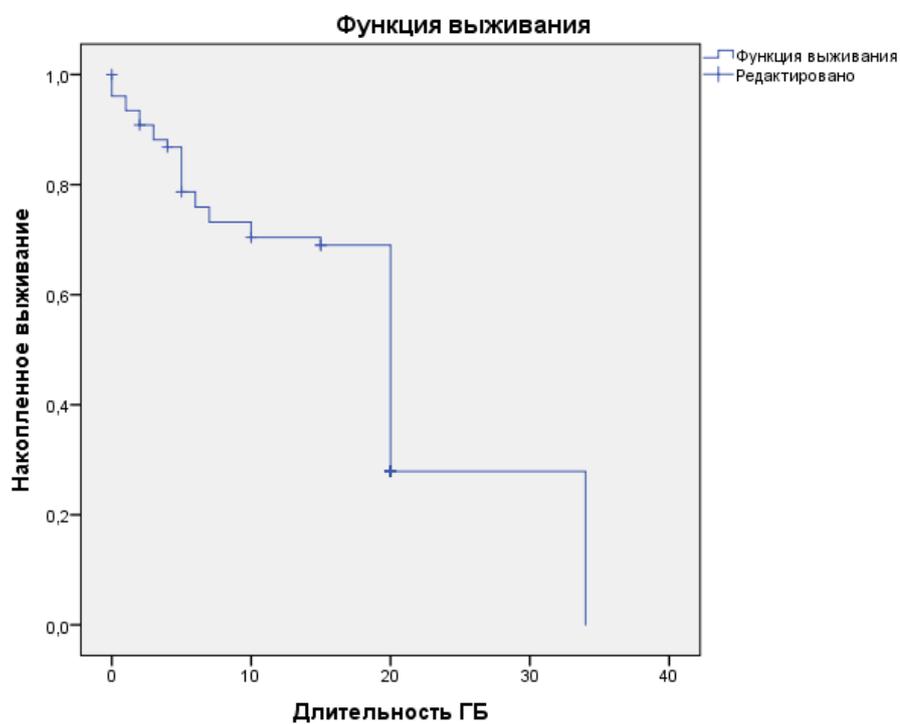


Рисунок 37 – График выживаемости по Каплан-Майер для факта наступления венозного тромбоза в зависимости от длительности ГБ

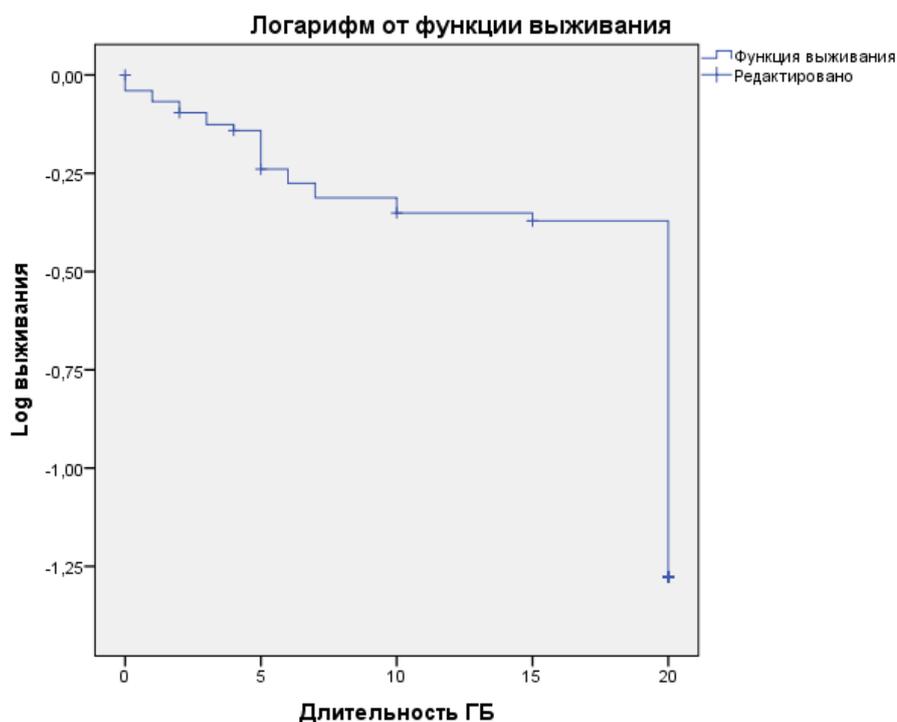


Рисунок 38 – График логарифма выживаемости по Каплан-Майер для факта наступления венозного тромбоза в зависимости от длительности ГБ

Доля пациентов с ОИМ была больше в группе с ФП пароксизмальной формы (Рисунок 39), различия статистически достоверны ( $p = 0,044$ ). Доля пациентов с артериальными тромбозами была больше среди пациентов с ХСН по NYHA (Рисунок 40), различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Частота сочетанных тромбозов была выше среди пациентов с ВРВНК ( $p = 0,046$ ) (Рисунок 41).

Доля сочетанных тромбозов среди пациентов с СД 2 типа была выше, чем в группе контроля, различия статистически достоверны ( $p = 0,001$ ). Сочетанные тромбозы встречались чаще в группах пациентов с ГБ 3 степени по сравнению с пациентами без ГБ ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 42).

Доля сочетанных тромбозов была больше в группе с ФП пароксизмальной и постоянной форм ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 43).

Была выявлена зависимость частоты сочетанных тромбозов от длительности ФП, из представленных данных видно, что доля пациентов с сочетанными тромбозами была больше при стаже ФП менее 1 года и более 5 лет ( $p = 0,003$ ) (рисунки 44 – 46).

Доля пациентов с сочетанными тромбозами была больше среди пациентов с ХСН по НУНА (Рисунок 47), различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

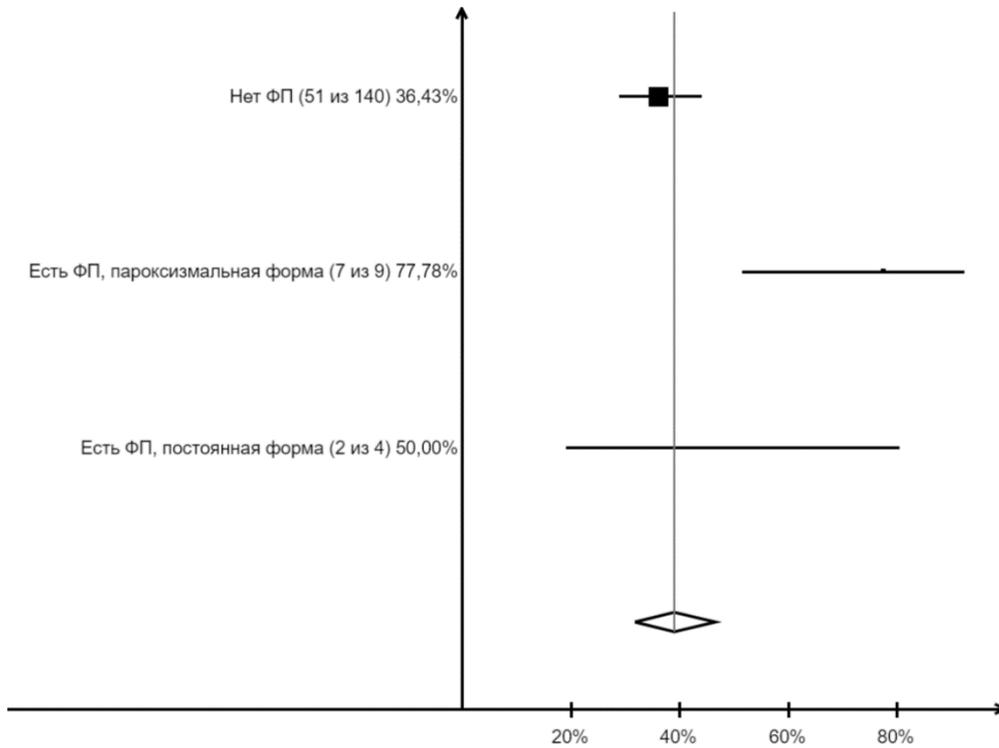


Рисунок 39 – Доля ОИМ среди пациентов с ФП

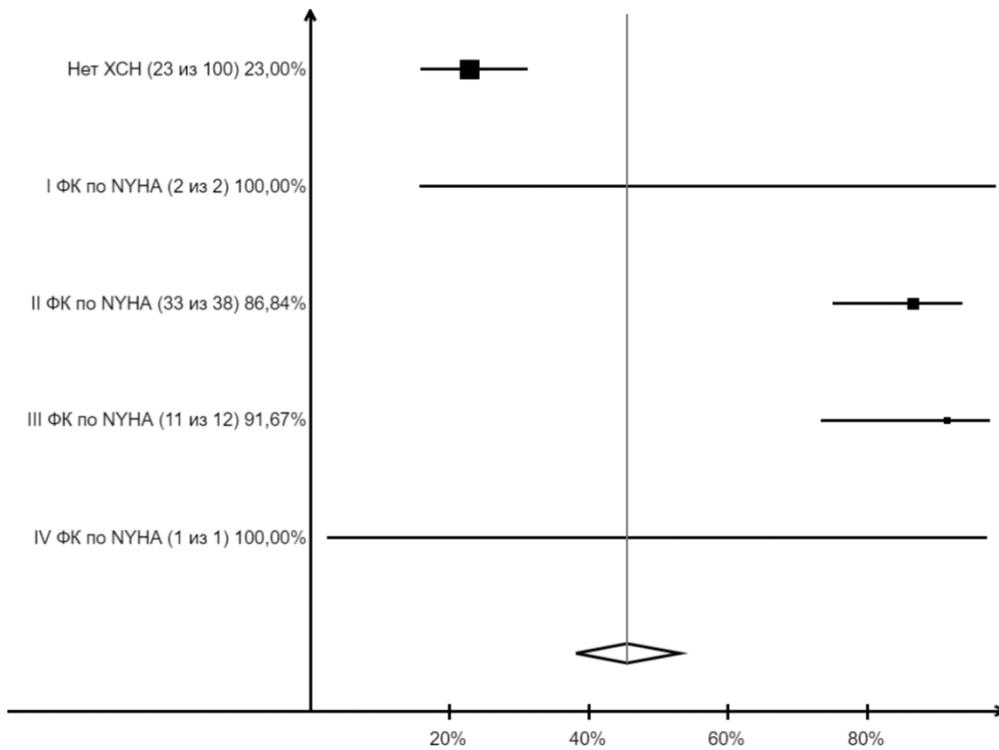


Рисунок 40 – Доля пациентов с артериальными тромбозами при ХСН по НУНА

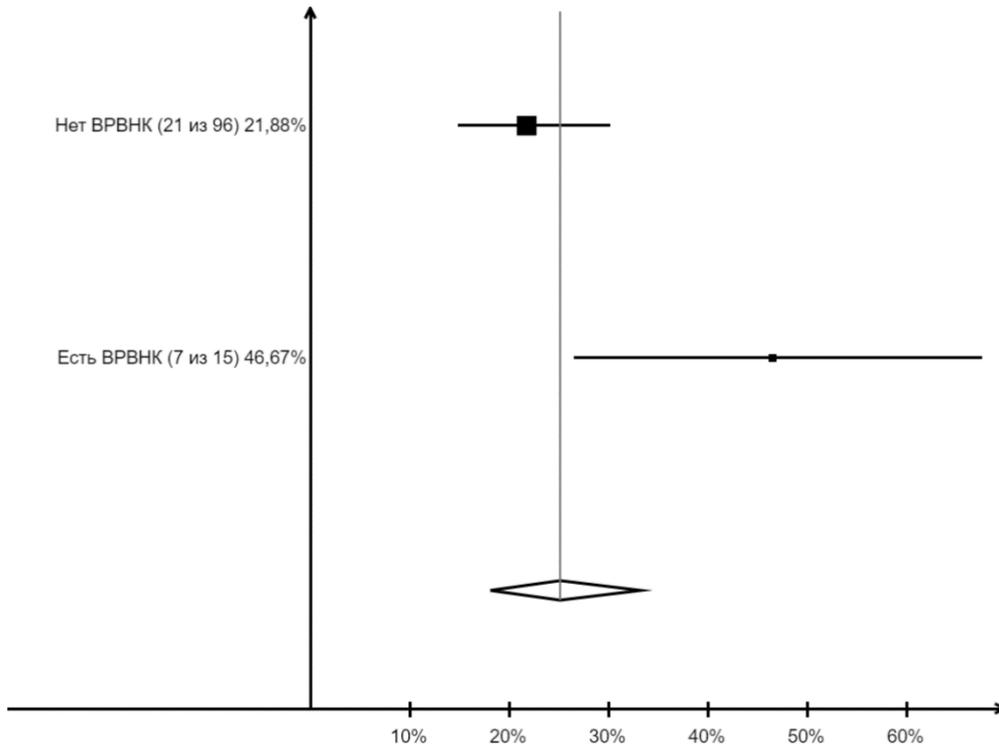


Рисунок 41 – Доля сочетанных тромбозов среди пациентов с ВРВНК

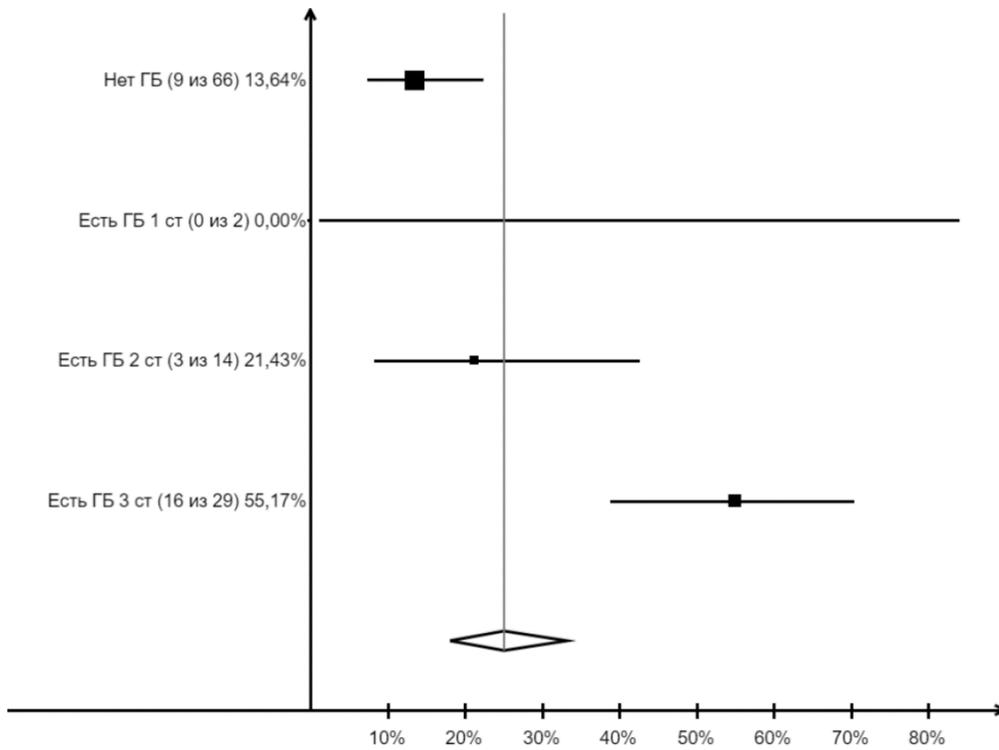


Рисунок 42 – Доля пациентов с сочетанными тромбозами при ГБ

*Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ст – степень.*

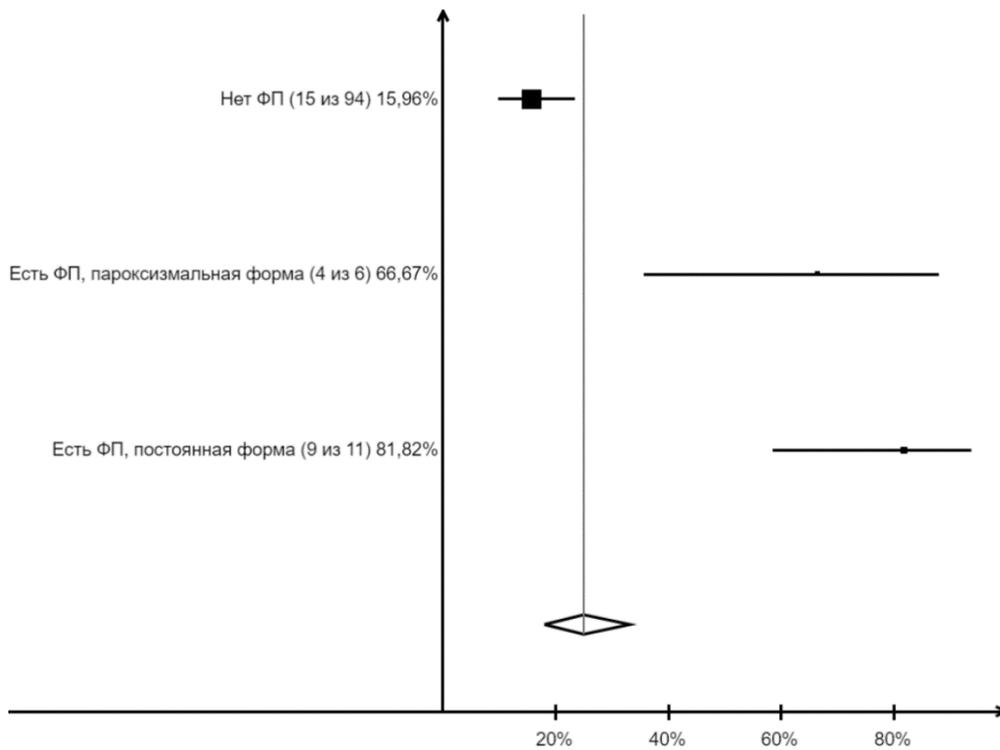


Рисунок 43 – Доля пациентов с сочетанными тромбозами при ФП

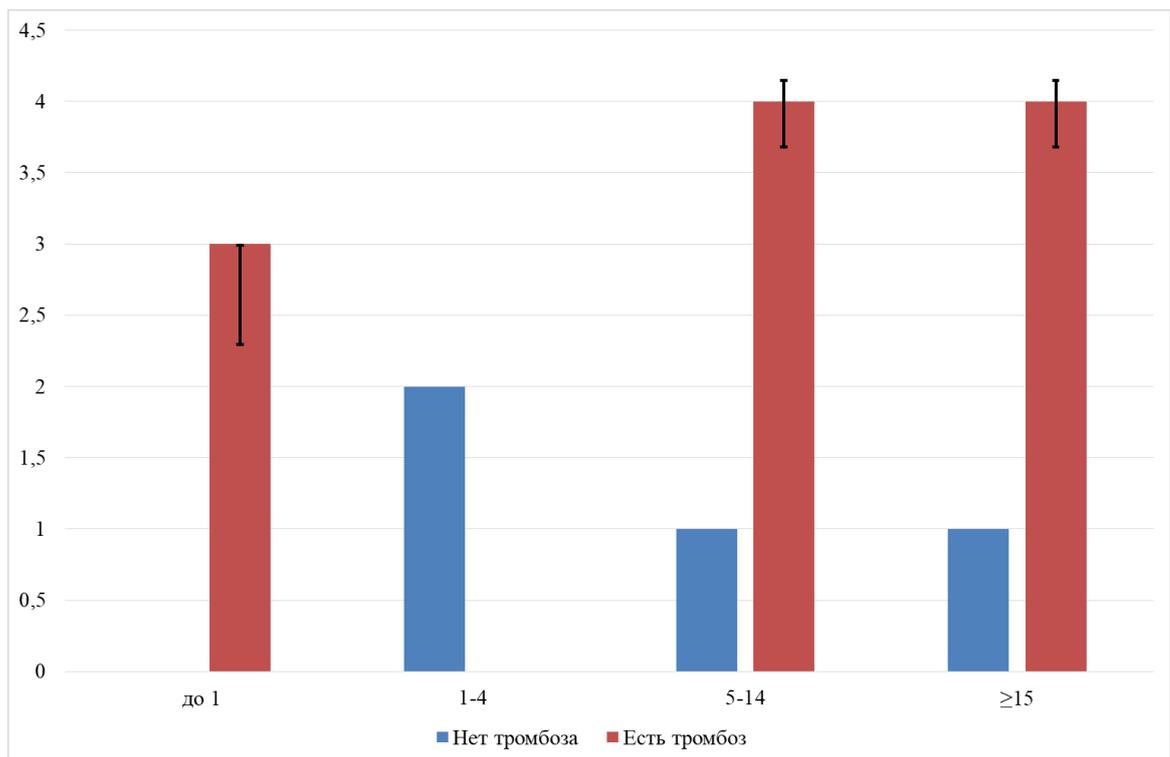


Рисунок 44 – Частота сочетанных тромбозов в зависимости от длительности ФП

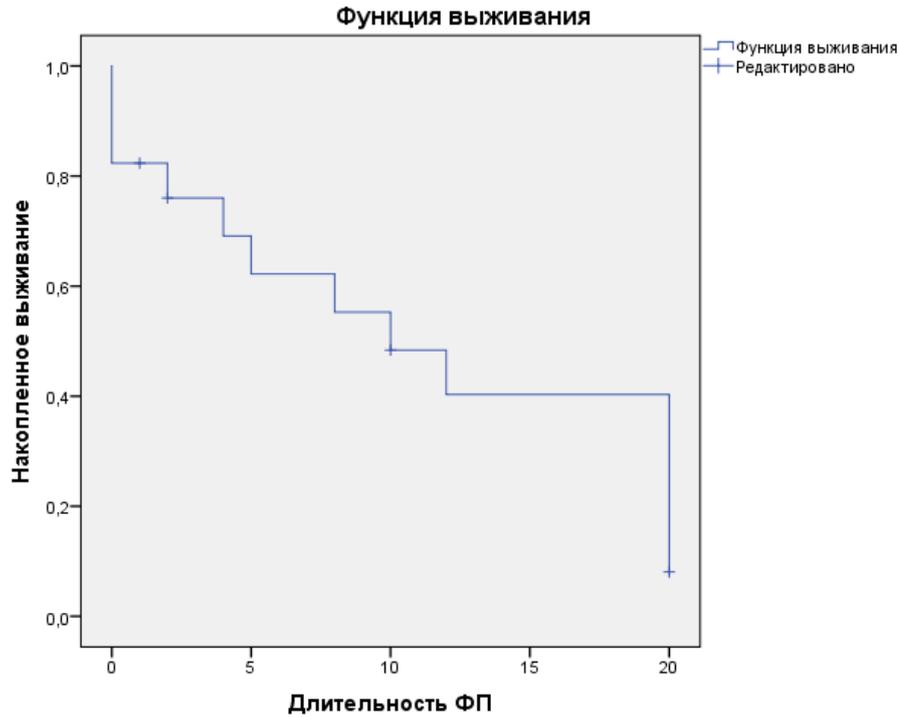


Рисунок 45 – График выживаемости по Каплан-Майер для факта наступления сочетанного тромбоза в зависимости от длительности ФП

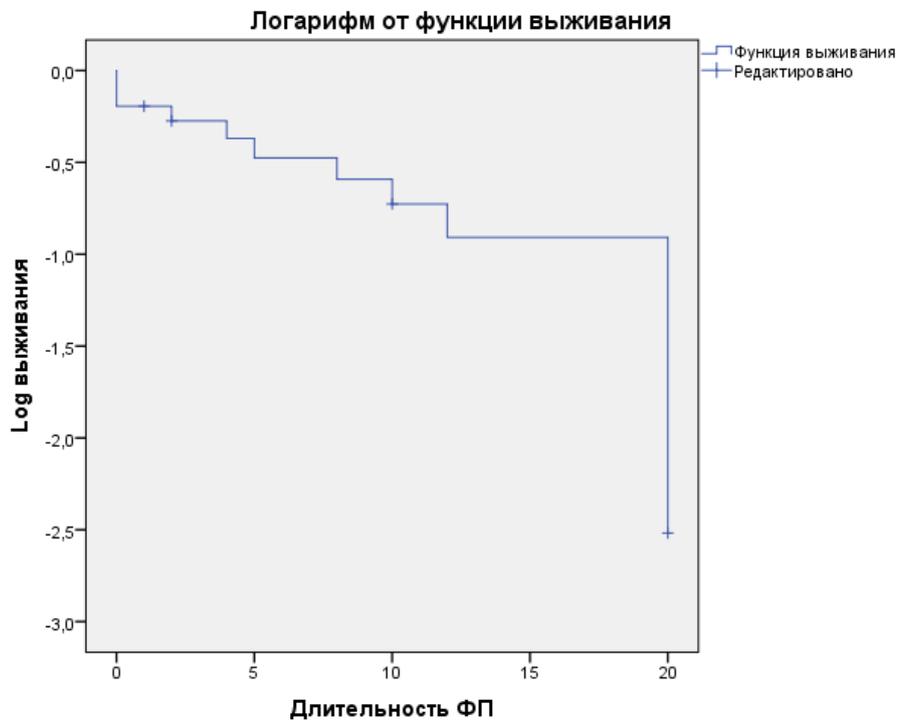


Рисунок 46 – График логарифма выживаемости по Каплан-Майер для факта наступления сочетанного тромбоза в зависимости от длительности ФП

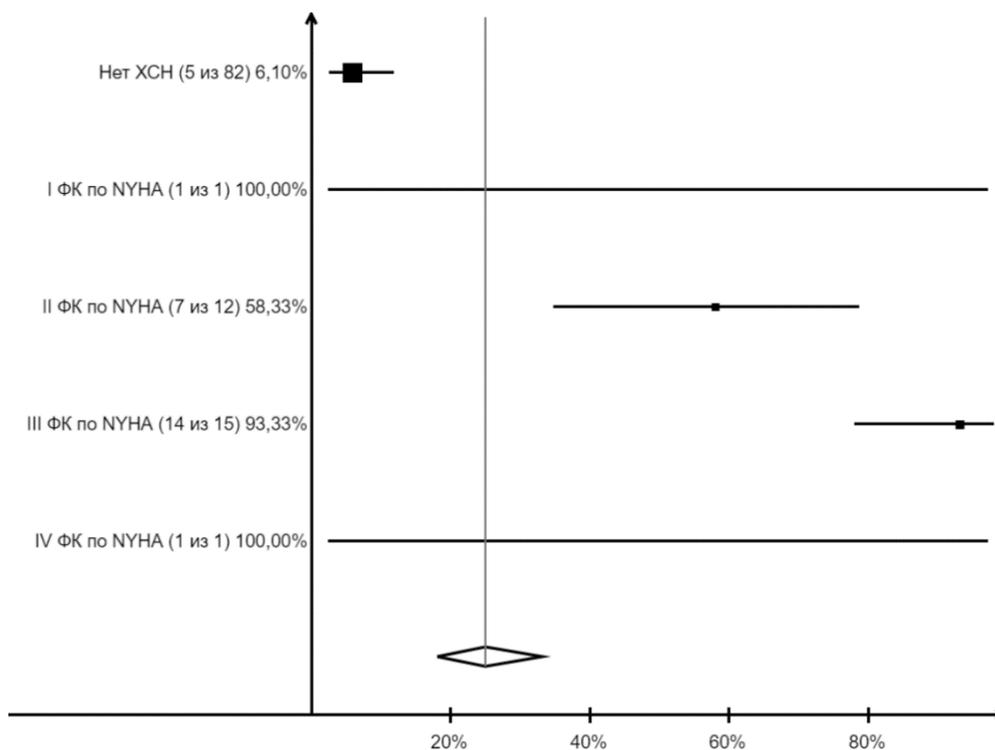


Рисунок 47 – Доля сочетанных артериальных и венозных тромбозов среди пациентов с ХСН по NYHA

### 3.4 Анализ выживаемости и рецидивов различных видов тромбозов

В нашем исследовании средний возраст наступления венозного тромбоза составил 54,3 года  $\pm$  1,960, средний возраст артериального тромбоза – 50,78  $\pm$  1,550, а при сочетании артериального и венозного тромбоза – 55,89  $\pm$  2,825 (Приложение В. Таблица В.1). На графиках видно постоянное и сильное нарастание риска появления тромбоза у тех, у кого его еще не было (рисунки 48 – 49).

При сравнении риска наступления первого эпизода тромбоза у мужчин и женщин было выявлено, что у мужчин возраст первого эпизода – 50,610  $\pm$  1,462 в то время, как у женщин возраст первого эпизода тромбоза больше – 56,800  $\pm$  1,810, достоверность различия риска тромбоза  $p=0,015$  (регрессия Кокса) (Приложение В. Таблица В.2). На графиках видно постоянное и сильное

нарастание риска появления тромбоза, как у мужчин, так и у женщин (рисунки 50 – 51).

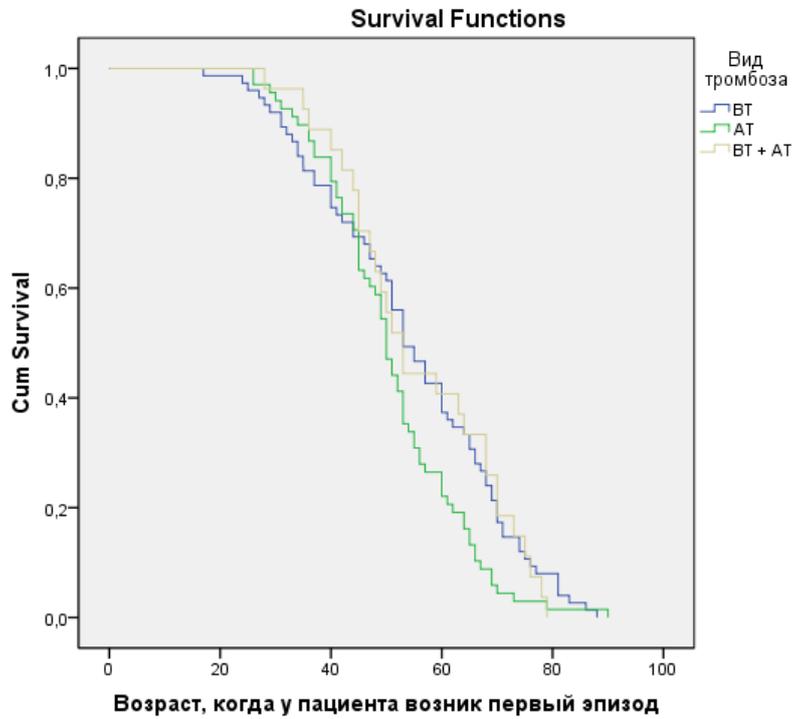


Рисунок 48 – График выживаемости для времени наступления первого тромбоза

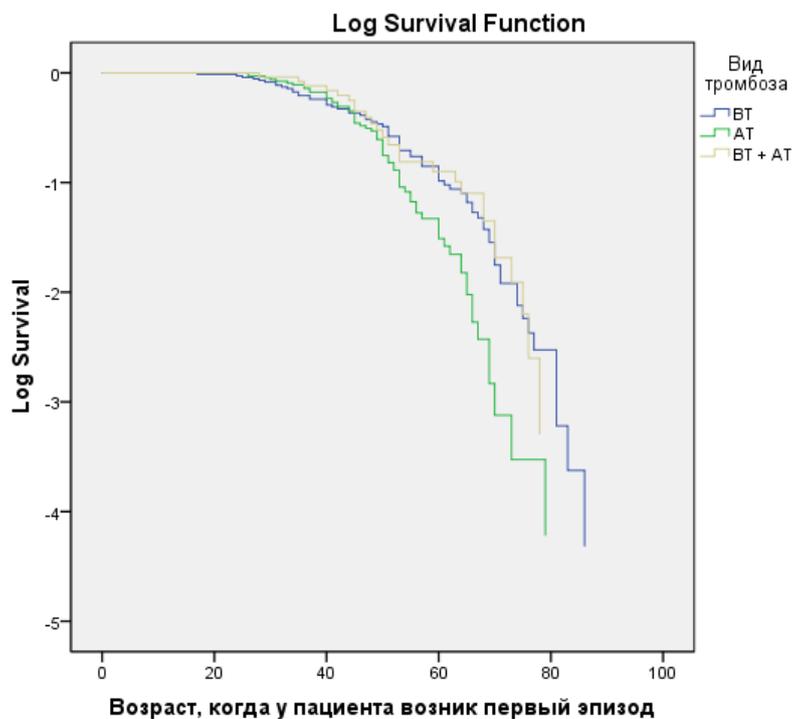


Рисунок 49 – График логарифма выживаемости для времени наступления первого тромбоза

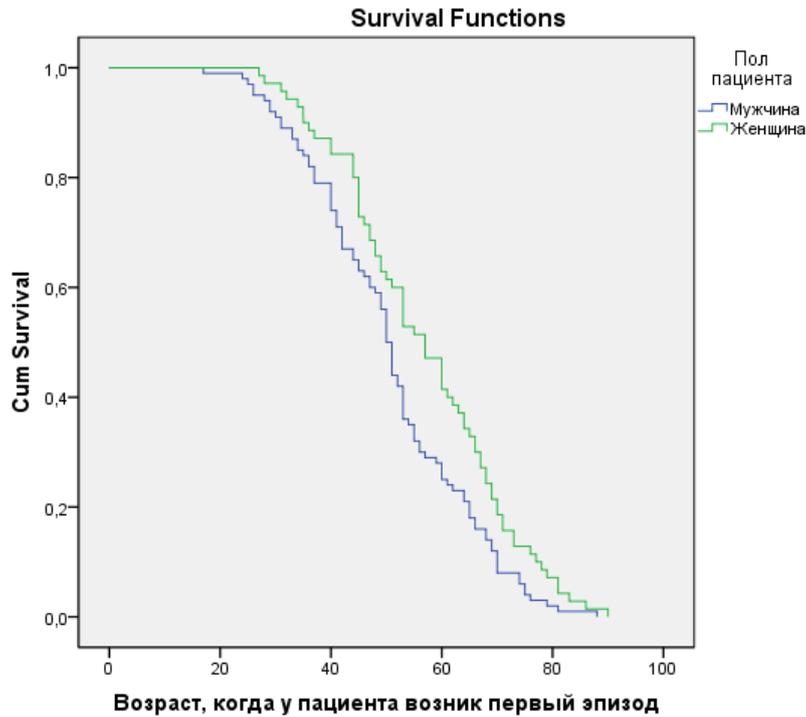


Рисунок 50 – График выживаемости для времени наступления первого тромбоза для мужчин и женщин

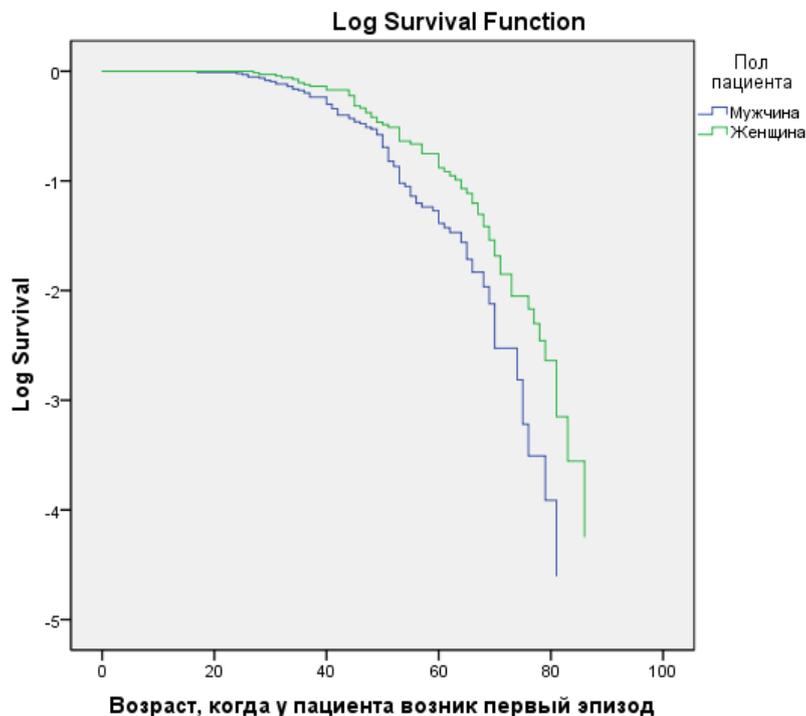


Рисунок 51 – График логарифма выживаемости для времени наступления первого тромбоза для мужчин и женщин

Было проведено сравнение риска наступления первого эпизода тромбоза в зависимости от наличия мутации фактора V Leiden, так при отсутствие данной

мутации средний возраст тромбоза составил –  $53,8 \pm 1,173$ , при носительстве гетерозиготной формы данной мутации риск первого эпизода тромбоза –  $47,0 \pm 6,583$ , при гомозиготной форме данной мутации риск наступления первого эпизода тромбозе в возрасте –  $33,3 \pm 5,897$  (Приложение В. Таблица В.3), различия достоверны с  $p=0,008$  (регрессия Кокса, различия в целом по мере нарастания признака). На графиках отчетливо видно сильное нарастание риска тромбоза при мутации, особенно при гомозиготной форме (рисунки 52 – 53).

Проведение регрессии Кокса не выявило влияние повышенного ИМТ на возраст наступления первого эпизода тромбоза, однако, при проведении регрессионного анализа прогноза ожидаемого возраста тромбоза у пациентов с тромбозом в анамнезе было выявлено, что каждый кг веса выше нормы снижает возраст эпизода тромбоза на 0,16 года. К снижению возраста тромбоза на 3,5 года приводили курение в настоящий момент, а наличие мутации фактора V Leiden почти на 7 лет (Таблица 19).

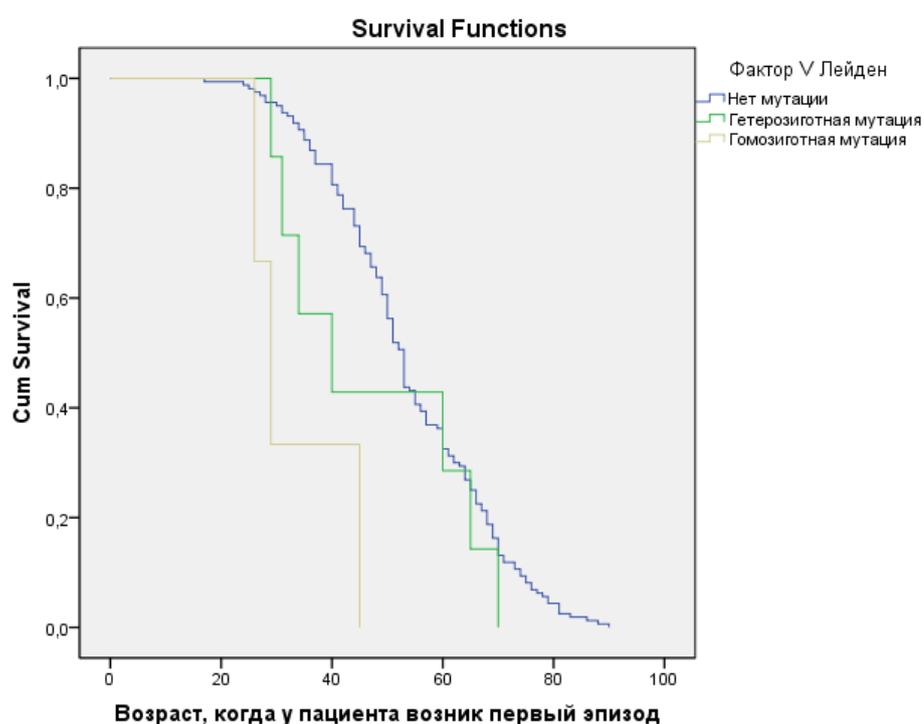


Рисунок 52 – График выживаемости для времени наступления первого тромбоза с мутацией фактора V Leiden

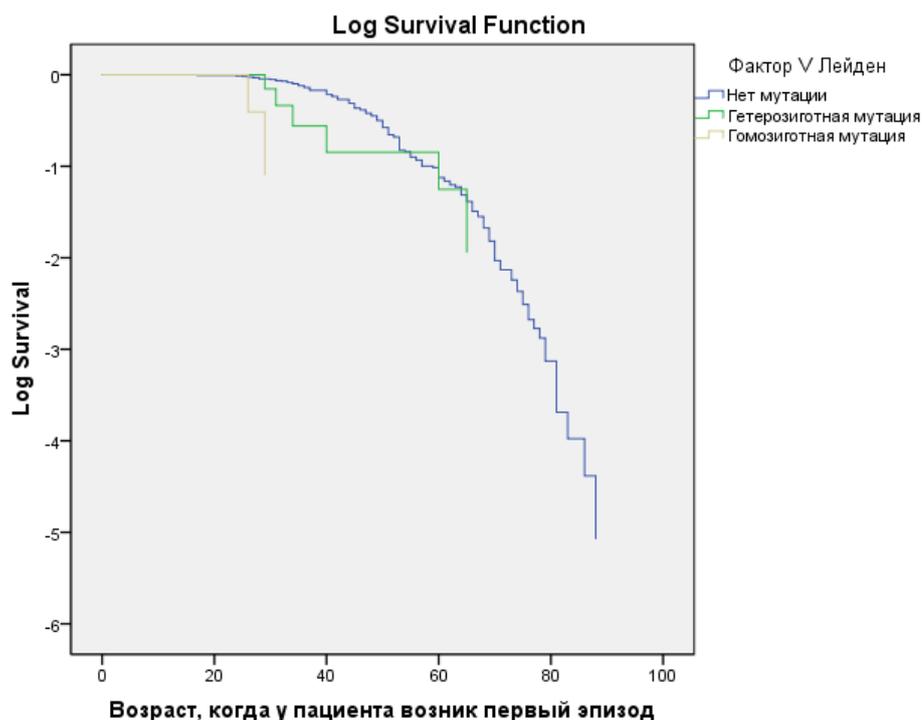


Рисунок 53 – График логарифма выживаемости для времени наступления первого тромбоза с мутацией фактора V Leiden

Проведен анализ распределения последнего и предпоследнего тромбозов по видам: вначале наиболее часто обращаются с тромбозами ТГВ, а в последующем тромбозе преобладает ТЭЛА, также вначале преобладает ОИМ, а потом ОНМК (Рисунок 54).

Таблица 19 – Регрессионные коэффициенты прогноза ожидаемого возраста тромбоза у пациентов у которых был тромбоз

Фактор	B	$\beta$
Constant	91,3765	–
ХСН по Стражеско-Василенко	2,2797	0,210
Длительность ГБ	0,0501	0,161
Гипертоническая болезнь	2,0877	0,185
Длительность ФП	0,1234	0,196
Наследственная отягощенность	-5,4252	-0,178
Курение в данный момент	-3,4722	-0,104
Длительная гиподинамия	9,4805	0,137
Фактор V Leiden	-6,8934	-0,153

Продолжение таблицы 19

Фибрилляция предсердий	-3,1689	-0,130
Травма	-9,8777	-0,114
Вес пациента (кг)	-0,1625	-0,229
Рост пациента (см)	-0,1781	-0,104

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

Были рассчитаны фактические и ожидаемые частоты соотношения предпоследнего и последнего тромбоза по виду, так ожидаемая частота была больше, чем фактическая при ТГВ/ТПВ => ОИМ; а фактическая частота была выше, чем ожидаемая при ТГВ/ТПВ => ТЭЛА, ТЭЛА => ТГВ/ТПВ, ОНМК => ОНМК, ОИМ => ОИМ (Рисунок 55). Из значительного расхождения частот по видам последнего и предпоследнего тромбоза следует, что последний тромбоз у значительной части пациентов является осложнением предпоследнего. При этом вид последнего тромбоза не связан с количеством эпизодов тромбоза, то есть последний тромбоз в значительной части – осложнение предпоследнего, но не зависит от всей «кредитной истории». Также вид последнего тромбоза коррелирует с возрастом, так средний возраст в целом  $60,6 \pm 1,62$ . Средний возраст больных с последним тромбозом – ТЭЛА –  $65,02 \pm 2,08$ , другими видами кроме ТЭЛА –  $54,54 \pm 2,2$ , различия среднего возраста достоверны с  $p=0,001$ .

Среднее число тромбозов у больных с ВТ  $1,73 \pm 0,111$ . У больных с АТ –  $1,37 \pm 0,079$  (Рисунок 56). У больных с ВТ + АТ –  $3,21 \pm 0,350$ . У пациентов с артериальными тромбозами количество рецидивов было не больше 3, у пациентов с венозными тромбозами и сочетанием артериальных и венозных тромбозов частота рецидивов была значительно выше.

Было выявлено, что длительность периода ремиссии зависит от типа тромбоза, влияние других параметров не выявлено (рисунки 57 – 58), так как график логарифма продолжительности безрецидивной выживаемости близок к линейному, то из этого следует, что вероятность наступления повторного рецидива не зависит от времени ремиссии. Найдено, что примерно у половины

больных с тромбозом повторный тромбоз возникает в течение первых двух лет (Приложение В. Таблица В.4).

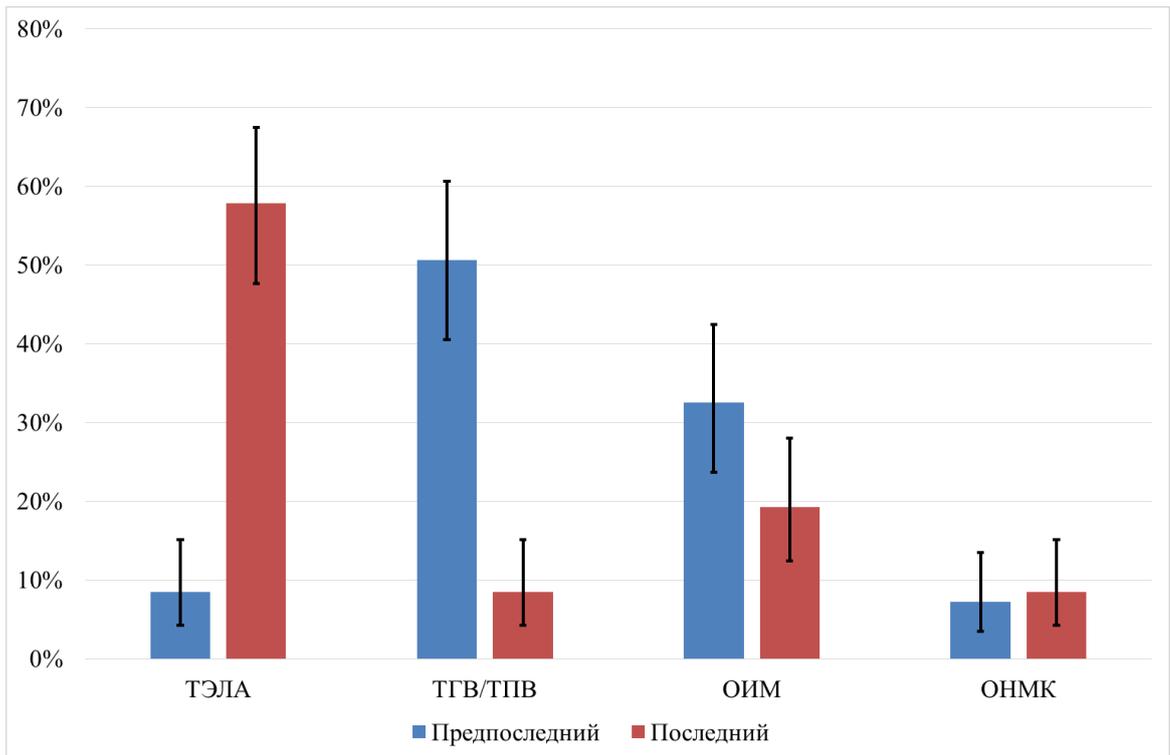


Рисунок 54 – Распределение последнего и предпоследнего вида тромбозов по видам

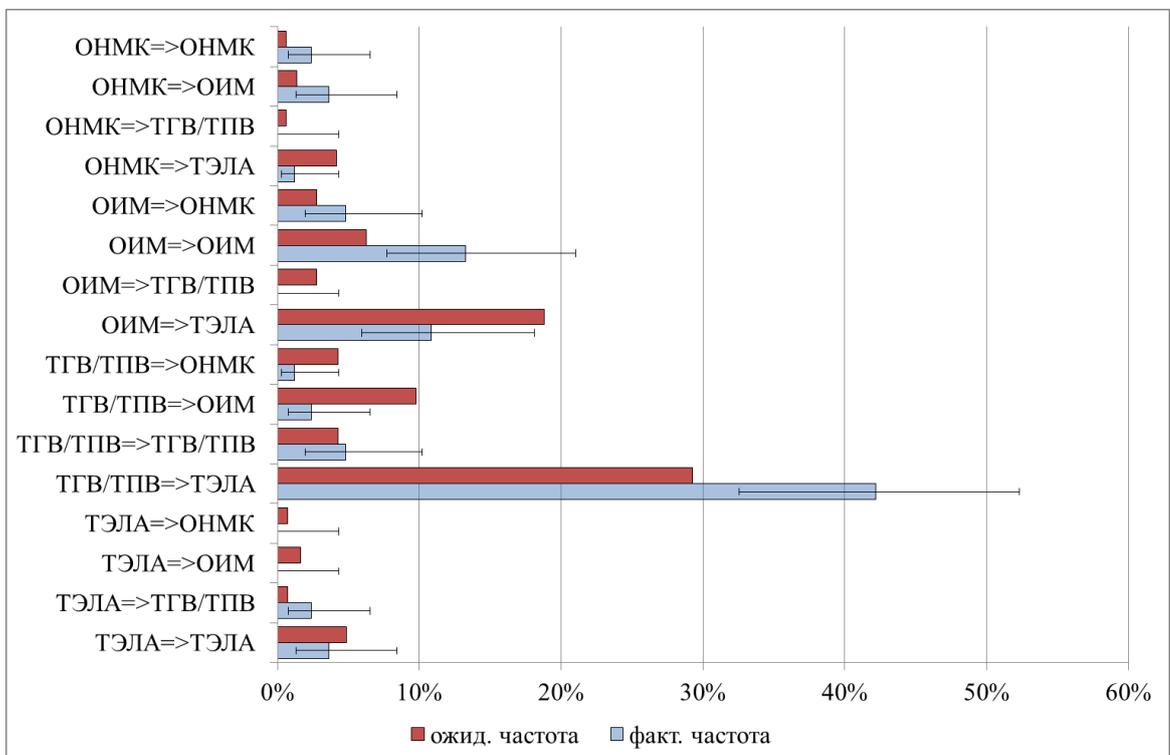


Рисунок 55 – Фактические и ожидаемые частоты соотношения предпоследнего и последнего тромбоза по виду

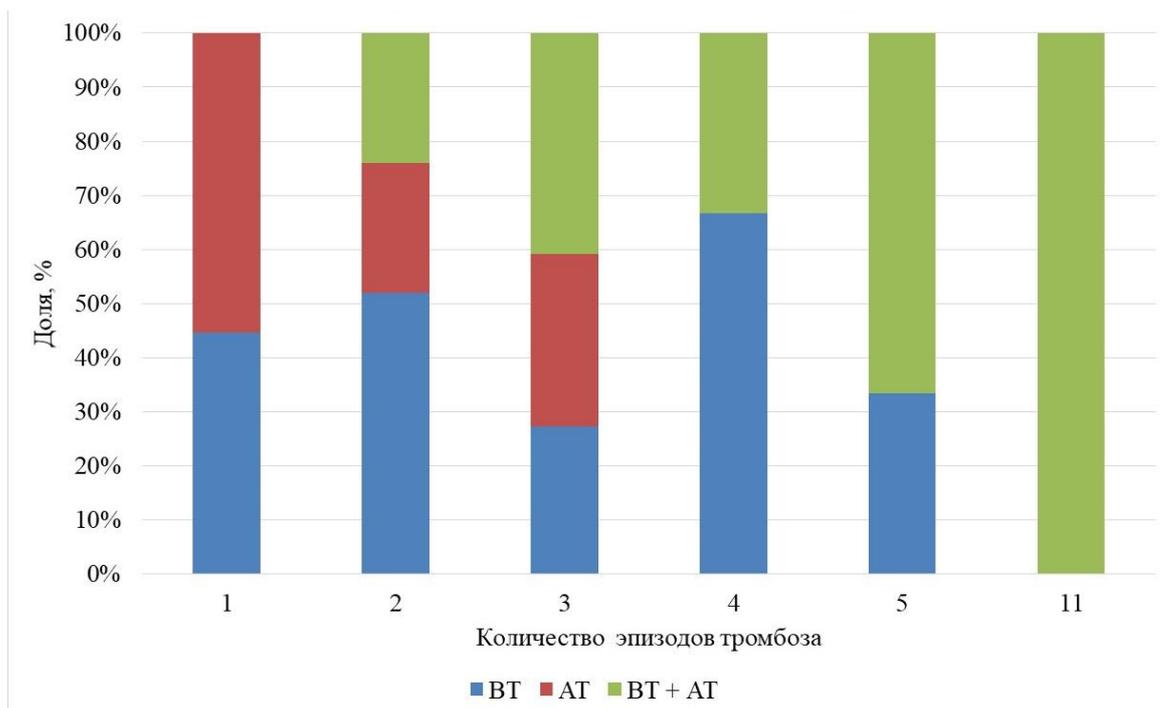


Рисунок 56 – Распределение больных по количеству тромбозов и виду

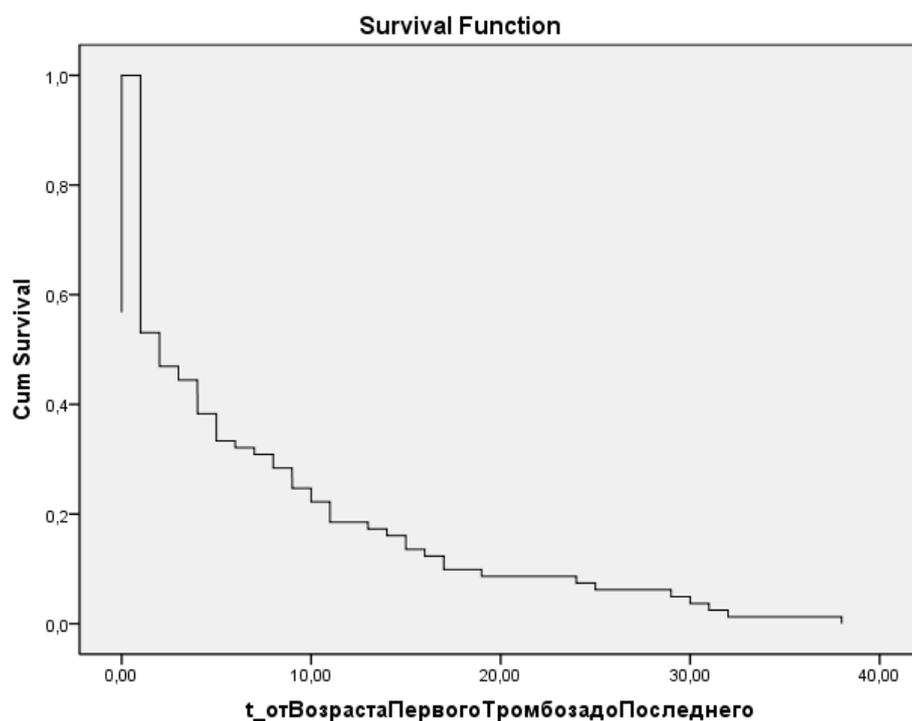


Рисунок 57 – График продолжительности безрецидивной выживаемости для тех, у кого было более 1 эпизода тромбоза

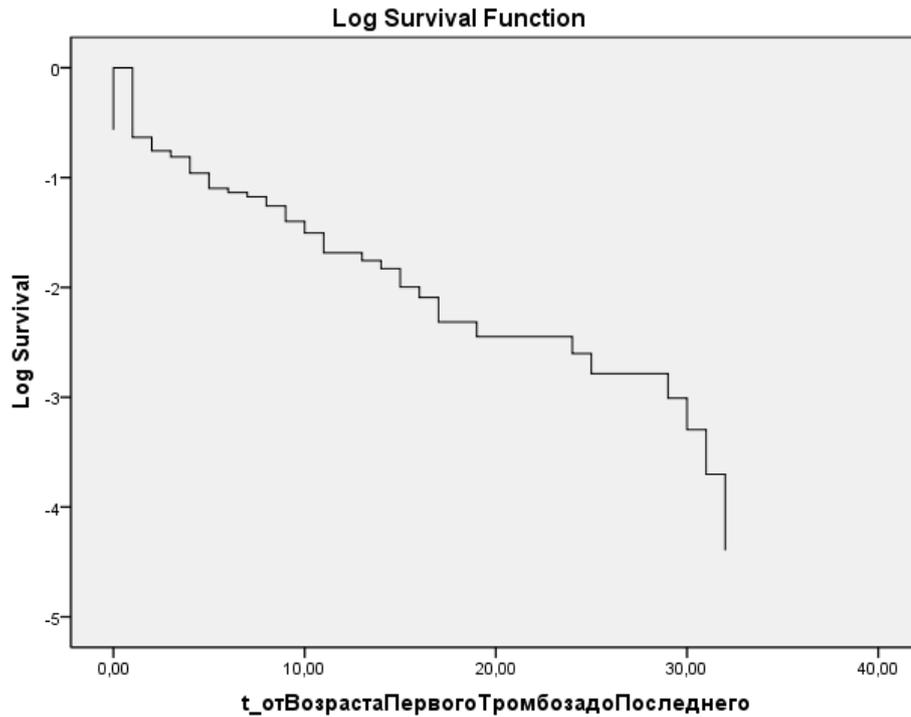


Рисунок 58 – График логарифма продолжительности безрецидивной выживаемости для тех, у кого было более 1 эпизода тромбоза

При проведении анализа выживаемости было выявлено, что безрецидивный период меньше в группе с венозными тромбозами (рисунки 59 – 60).

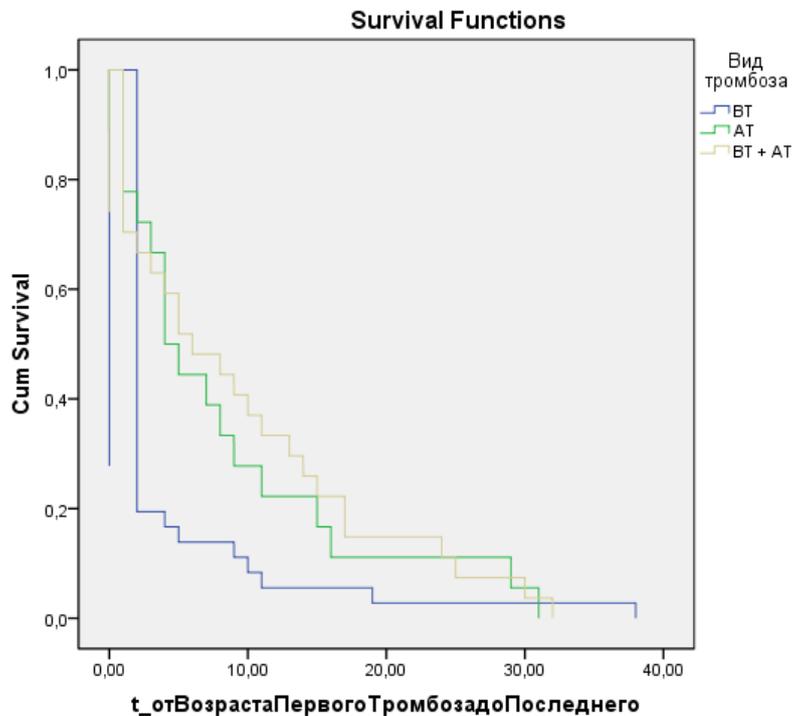


Рисунок 59 – График продолжительности безрецидивной выживаемости для тех, у кого было более 1 эпизода тромбоза, с делением по видам тромбоза

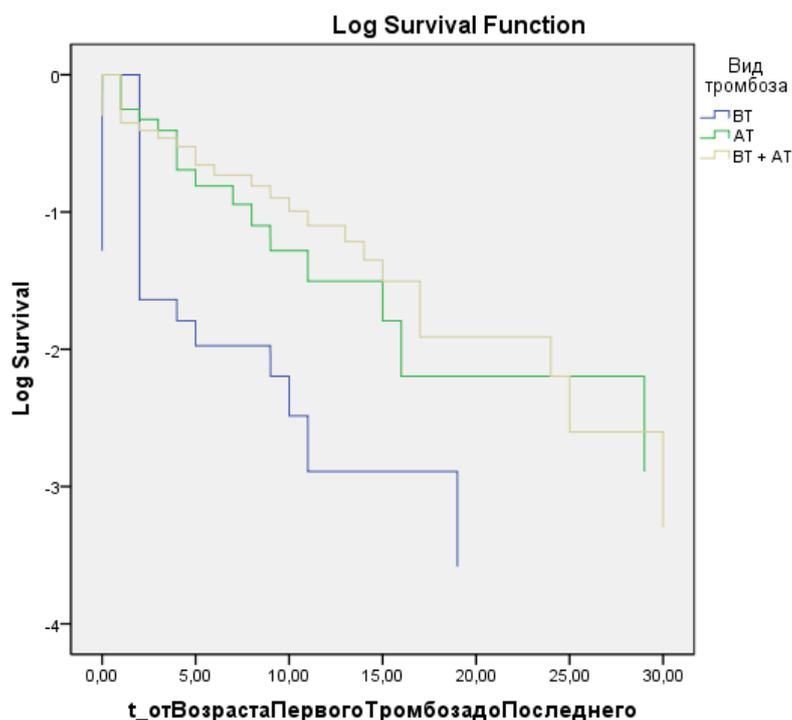


Рисунок 60 – График логарифма продолжительности безрецидивной выживаемости для тех, у кого было более 1 эпизода тромбоза, с делением по видам тромбоза

Из проведенного анализа следует, что средняя длительность ремиссии и медиана длительности ремиссии для артериальных тромбозов и сочетания артериальных и венозных тромбозов достоверно не различаются, тогда как для венозных тромбозов продолжительность ремиссии значительно меньше (Приложение В. Таблица В.4).

### 3.5 Модель расчета риска развития тромбоза и клинические примеры

#### 3.5.1 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 использованы, 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, как прием оральных контрацептивов, ГЗТ, ортопедические операции, ВРВНК, оперативные вмешательства, установка подключичного катетера, длительная иммобилизация, длительная гиподинамия, путешествия на дальние расстояния, обострение воспалительных заболеваний кишечника, травма, обострение заболеваний суставов. В анализе было учтено наличие следующих заболеваний – ишемическая болезнь сердца и ее длительность, нестабильная стенокардия, СД и его длительность, ГБ и ее длительность, ФП и ее длительность, ХСН по NYHA, ХОБЛ, БА и ее длительность, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, заболевания щитовидной железы. В качестве врожденных тромбофилий использовались следующие мутации – фактора V Leiden, протромбина G20210A, MTHFR C677T, PAI-1.

В ходе регрессионного анализа было получено, что для прогнозирования наличие венозного тромбоза у больных необходимо учитывать наличие таких данных (Таблица 20), как возраст, вес и рост пациента, случаи ранней смерти в семье. Из факторов риска важно наличие травмы, оперативного вмешательства, из сопутствующих заболеваний – ИБС, ХСН по NYHA, ХОБЛ, обострение воспалительных заболеваний кишечника, длительность БА, ФП и СД. Из врожденных тромбофилий было значимо наличие сочетания мутаций, присутствие мутаций фактора V Leiden, протромбина G20210A, полиморфизмов MTHFR C677T и PAI-1.

Таблица 20 – 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

Продолжение таблицы 20

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: В - нестандартизованные коэффициенты, β - 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 гетерозиготное носительство, 2 – гомозиготное носительство);
- длительность СД, лет;
- мутация протромбина G20210A (0 – нет мутации, 1 – есть мутация);
- 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 61).

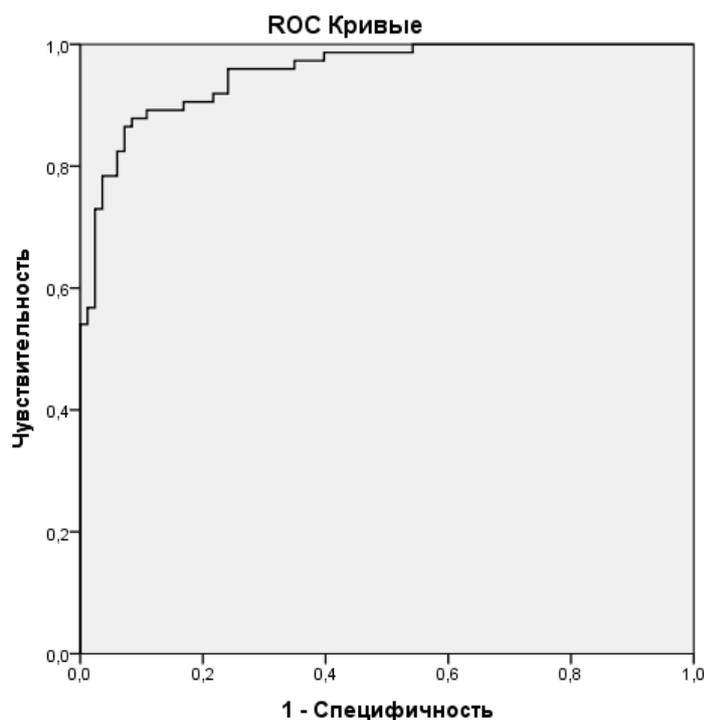


Рисунок 61 – ROC-кривая прогноза наличие венозного тромбоза с учетом врожденных тромбофилий

Площадь под ROC-кривой – 95,3%.

Далее для перевода риска в вероятность наличия тромбоза нами было рассчитано совместное распределение риска и наличия тромбоза. После группировки было выделено три группы риска и получена таблица 21. В нашем исследовании в группе с низким риском венозного тромбоза было 2% пациентов с тромбозами, в группе с средним риском – 22,6% с тромбозами, в группе с высоким риском – 63,2%, а в группе с очень высоким риском почти 100%.

Таблица 21 – 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

### 3.5.2 Расчет риска венозного тромбоза на примере виртуального пациента

Для того чтобы показать значение совместного влияния врожденных тромбофилий и ожирения, а также удобство использования нашей MPP риска, было принято решение продемонстрировать MPP 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 22 приведен алгоритм расчета риска венозного тромбоза для данной пациентки. Из нашей прогностической MPP следует, что риск составляет 0,14, соответственно, пациентка находится в группе низкого риска венозного тромбоза.

Таблица 22 – 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	0,188485
Возраст пациента на момент осмотра	0,0124	40	0,495077
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	2,009218
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	0,2115		

*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 (Приложение Г. Таблица Г.1).

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.

Из анализа примеров следует, что риск развития тромбоза при наличии мутации увеличивается в следующей последовательности: PAI-1 → МТНFR + PAI-1 → гетерозиготная мутация в гене протромбина → гетерозиготная мутация в гене протромбина + МТНFR → гомозиготная мутация в гене протромбина → мутации фактора V Leiden → мутации фактора V Leiden + МТНFR → гомозиготная мутация в гене протромбина + МТНFR → гетерозиготная мутация в гене протромбина + PAI-1 → гомозиготная мутация в гене протромбина + PAI-1 → мутации фактора V Leiden + PAI-1 → мутации фактора V Leiden + гетерозиготная мутация в гене протромбина.

Помимо наличия мутаций и повышенного ИМТ, на риск развития тромбоза будут влиять возраст, наличие ИБС, ХСН, ХОБЛ, случаев ранней смерти в семье, недавних травм и оперативных вмешательств, заболеваний тонкого и толстого кишечника, а также длительность БА, ФП и СД. Так если пациентка с ИМТ = 22,66 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 MPP будет доступна на сайте <http://1mgmu.com>.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе исследования было решено разделить пациентов на три основные группы и рассматривать их отдельно. Так была выделена группа пациентов с венозными тромбозами, включающая в себя пациентов с ТГВ и ТПВ конечностей и ТЭЛА, группа с тромбозами артериального русла – пациентов с ОИМ и ОНМК. 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 пациентов с артериальными и венозными тромбозами в анамнезе необходимо выделить в отдельную группу сочетанных тромбозов, так как данный вариант патологии является не промежуточным между артериальными и венозными тромбозами, а более тяжелым.

Исследование влияния тромбофилий остаются до сих пор актуальной темой, несмотря на то, что влияние мутаций фактора V Leiden и протромбина G20210A на риск развития ВТЭ подтверждено многочисленными исследованиями [41, 136, 138, 141, 152, 154], данные о влиянии полиморфизмов MTHFR C677T и PAI-1 остаются противоречивыми [26, 32, 116, 146, 156]. В нашем исследовании при рассмотрении каждой тромбофилии в отдельности не было выявлено достоверных различий во влиянии полиморфизмов генов MTHFR C677T или PAI-1 675 на риск развития венозных тромбозов. Риск развития венозных тромбозов был выше более чем в 2 раза среди пациентов с мутацией фактора V Leiden. Данная информация не противоречит мировым данным и также соответствует тому, что русская популяция занимает промежуточное положение между азиатскими и большинством европейских популяций, как было показано в исследовании Калашниковой Е.А. [6]. При разделении мутаций по группам в зависимости от силы их влияния на риск венозных тромбозов было выявлено, что доля венозных тромбозов была значительно больше при носительстве мутации фактора V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с MTHFR C677T

и/или PAI-1, по сравнению с пациентами без мутаций или с носителями легких мутаций, таких как МТГФР С677Т и/или PAI-1.

Спорной темой является влияние врожденных тромбофилий на риск развития артериальных тромбозов [7, 38, 72, 77, 87, 97, 144, 175, 208]. В нашем исследовании риск развития артериальных тромбозов повышался при мутации в гене фактора V Leiden в 2,3 раза, различия статистически достоверны. Влияние других мутаций было статистически не достоверно. При сочетании мутации фактора V Leiden и/или протромбина G20210A с МТГФР С677Т и/или PAI-1 доля пациентов с артериальными тромбозами была больше, по сравнению с пациентами без мутаций или с носителями легких мутаций, таких как МТГФР С677Т и/или PAI-1.

Отдельно были рассмотрены пациенты с ОИМ без обструктивного коронарного атеросклероза (MINOCA). Этиология данной патологии отличается большим разнообразием [13], врожденные тромбофилии также могут влиять на развитие данного вида инфаркта. В нескольких исследованиях было выявлено, что у пациентов с MINOCA в 14% случаев встречались наследственные тромбофилии [12, 36, 51 – 53, 100, 112, 132,184,]. В нашем исследовании показано, что MINOCA чаще всего развивался у лиц молодого возраста и у носителей мутации фактора V Leiden, ОР развития данного вида ОИМ при мутации фактора V Leiden выше в 2,5 раза по сравнению с пациентами, перенесшими ОИМ с обструктивным коронарным атеросклерозом. Наше наблюдение позволяет предположить, что MINOCA может развиваться у носителей данной мутации даже при отсутствии гемодинамически значимых стенозов. Также было выявлено, что доля тромбоза коронарных сосудов была выше среди пациентов с MINOCA, но не было найдено статистически значимых различий по мутациям, их сочетаниям среди пациентов с тромбозом коронарных артерий и без тромбоза.

Риск развития сочетанных тромбозов возрастал в 3,2 раза при носительстве мутации в гене протромбина G20210A, ОР при носительстве других тромбофилий был статистически не достоверен. Доля пациентов с сочетанием венозных и

артериальных тромбозов была больше среди лиц с комбинацией мутаций фактора V Leiden и/или протромбина G20210A с другими более легкими тромбофилиями.

Также было выявлено, что гомозиготное носительство фактора V Leiden приводит к риску развития первого тромбоза в возрасте до 40 лет, что также характерно для гетерозиготного носительства, однако в меньшей степени.

Ни у кого не вызывает сомнений, что избыточная масса тела и ожирение являются общими факторами риска для ИБС, ОНМК [94, 135, 169, 185] и ВТЭ [50, 136, 192]. В нашем исследовании проявлялась подобная тенденция, так доля пациентов с венозными тромбозами и ОИМ возрастала при повышении ИМТ. Однако, не было выявлено достоверных различий в частоте ОНМК среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением, что может объясняться маленькой выборкой. Проведение регрессии Кокса не выявило влияния повышенного ИМТ на возраст наступления первого эпизода тромбоза, однако, при проведении регрессионного анализа прогноза ожидаемого возраста тромбоза у пациентов с тромбозом в анамнезе было выявлено, что каждый кг веса выше нормы снижает возраст эпизода тромбоза на 0,16 года.

Существуют спорные данные касательно влияния распределения подкожно жировой клетчатки. Одни ученые считают, что висцеральное ожирение влияет на риск развития артериальных тромбозов, другие же предполагают, что данный вид ожирения может вызывать любой тип ожирения [80, 201]. По данным нашего исследования висцеральное ожирение в сочетании с тромбофилиями увеличивало риск развития венозного тромбоза у мужчин и женщин в 1,8 и 4,0 раза, соответственно, по сравнению с пациентами без висцерального ожирения. Риск развития сочетанных тромбозов повышался в 5,4 раза у женщин, у мужчин такой зависимости не было найдено.

В нескольких исследованиях был выявлен высокий риск развития ВТЭ при сочетании мутаций фактора V Leiden, протромбина 20210A и ожирения [121, 136, 148]. В нашем исследовании также найдена корреляция между ожирением, тромбофилиями и тромбозами, и выявлено, что при наличии одного фактора в виде ожирения или тромбофилии доля пациентов с тромбозами любого вида была

меньше, чем при сочетании ожирения и тромбофилий. Так при сочетании избыточной массы тела или ожирения с тромбофилиями риск развития ВТЭ был в 2,3 выше, чем при наличии просто ожирения или мутации. Риск развития сочетанных тромбозов был почти в 2 раза выше при сочетании повышенного ИМТ и мутаций, риск развития артериальных тромбозов был также выше, но различия не достоверны.

При более подробном рассмотрении влияния сочетания тромбофилий и повышенного ИМТ выявлено, что доля пациентов с артериальными, венозными и сочетанными тромбозами была меньше в группах при наличии одного фактора, даже в случае сильных тромбофилий. Риск развития венозных и сочетанных тромбозов был достоверно выше при сочетании тромбофилий и повышенного ИМТ, при этом даже сочетание с такими слабыми тромбофилиями, как МТНFR С677Т и/или РАI-1 повышали риск тромбоза, а величина доверительных интервалов связана с малым размером выборки. Наибольшая доля пациентов с ТГВ, ВТЭ, ОИМ и ОНМК, а также с их сочетанием была найдена в группе с сочетанием мутаций фактора V Leiden, протромбина 20210А и избыточной массы тела/ожирением. Полученные данные позволяют предположить, что даже при сочетании полиморфизмов МТНFR С677Т и РАI-1 с повышенным ИМТ риск развития венозных и артериальных тромбозов выше, чем при наличии только ожирения или только тромбофилии. Данная информация подтверждалась при использовании нашей МРР венозного тромбоза. Так при использовании виртуальной модели пациента было выявлено, что риск развития тромбоза при наличии мутации увеличивается в следующей последовательности: РАI-1 → МТНFR + РАI-1 → гетерозиготная мутация в гене протромбина → гетерозиготная мутация в гене протромбина + МТНFR → гомозиготная мутация в гене протромбина → мутации фактора V Leiden → мутации фактора V Leiden + МТНFR → гомозиготная мутация в гене протромбина + МТНFR → гетерозиготная мутация в гене протромбина + РАI-1 → гомозиготная мутация в гене протромбина + РАI-1 → мутации фактора V Leiden + РАI-1 → мутации фактора V Leiden + гетерозиготная мутация в гене протромбина. Риск развития

тромбоза увеличивался пропорционально увеличению ИМТ при сочетании с врожденными тромбофилиями.

Как венозные, так и артериальные тромбозы являются многофакторными заболеваниями, нами было рассмотрено влияние не только ожирения и тромбофилий, но и остальных факторов риска. Мужчины и женщины имеют разные специфические факторы риска, на сегодняшний момент опубликовано много противоречивых данных на тему влияния пола на риск развития тромбозов [19, 125, 167, 170], однако, считается, что риск, как первого венозного тромбоза, так и повторных выше у мужчин [150]. В нашем исследовании не было выявлено статистически достоверных различий по полу при венозных тромбозах, в то время, как мужчин было больше в группах с артериальными тромбозами, а также при сочетанных тромбозах. Также частота тромбозов повышалась с возрастом, что не противоречит мировым данным, средний возраст женщин был достоверно выше в группах с тромбозами. Доля пациентов с венозными тромбозами была выше при наличии гиподинамии, ВРВНК. При ВРВНК также была выше частота пациентов с сочетанными тромбозами. Давно обсуждается влияние сопутствующей патологии на риск развития артериальных и венозных тромбозов, такой как ХОБЛ, ХСН, БА, повышенное АД, СД, ФП [43, 92, 93, 88, 188, 202]. В нашем исследовании доля пациентов с венозными тромбозами была выше при ИБС, СД 2 типа, ГБ 3 степени, ФП пароксизмальной формы, ХСН и БА. Помимо наличия болезни была важна ее продолжительность, и чем больше была длительность СД и ГБ, тем выше доля пациентов с венозными тромбозами. Доля пациентов с артериальными тромбозами была больше среди пациентов с ГБ 2 и 3 степени, ФП пароксизмальной формы, ХСН, также была важна длительность ИБС и ГБ. Доля пациентов с сочетанными тромбозами была выше среди пациентов с ХСН, СД 2 типа, ГБ 3 степени, ФП пароксизмальной и постоянной форм, БА, была важна и продолжительность заболевания ИБС и ФП. Из полученных данных можно сделать вывод, что ГБ является модулирующим фактором риска для развития артериальных тромбозов, так как при наличии данной патологии влияние врожденных тромбофилий на риск тромбообразования не достоверен, в

то время как при отсутствии ГБ ОР выше при мутации фактора V Leiden и полиморфизме МТГФР С677Т.

При анализе рецидивов тромбозов по технике выживаемости Каплан-Майер было выявлено, что чаще всего рецидивировали венозные тромбозы, при этом повторный тромбоз был чаще всего в виде ТЭЛА.

На сегодняшний момент существует большое разнообразие шкал и калькуляторов расчета риска венозных тромбозов [25, 28, 40, 78, 98, 127, 157, 171, 174]. Нами была создана МРР венозных тромбозов с учетом наличия известных факторов риска, врожденных тромбофилий и сопутствующей патологии. Преимуществами МРР являются малое количество факторов, необходимых для расчета риска, учет наличия 4-ех тромбофилий и онлайн доступ. Полученная формула показала достаточную высокую прогностическую точность и клиническую ценность, однако, для проверки эффективности данной МРР необходимо провести внешнее проспективное исследование. Использование данной МРР возможно для определения групп высокого риска развития венозного тромбоза для проведения тромбопрофилактики.

## 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 инфаркт 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 СОКРАЩЕНИЙ

- F2 – ген протромбина
- F5 – ген фактора V
- GP6 – Гликопротеин VI тромбоцитов
- MINOCA – myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries,  
инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза
- PAI-1 675 – мутация в гене ингибитора активатора плазминогена-1
- PCI – ингибитор протеина C
- PCR – Polymerase chain reaction – полимеразная цепная реакция
- SERPINE1 – ген ингибитора активатора плазминогена-1
- TAFI – активированный тромбином ингибитор фибринолиза
- TFPI – ингибитор тканевого фактора
- АГ – артериальная гипертензия
- АТ – артериальный тромбоз
- БА – бронхиальная астма
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВРВНК – варикозное расширение вено нижних конечностей
- ВТ – венозный тромбоз
- ВТЭ – венозный тромбоэмболизм
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГЗТ – гормональная заместительная терапия
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДИ – доверительный интервал
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- КАГ – коронароангиография
- КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ
- МРР – модель расчета риска

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

Протромбин, G20210A – мутация в гене протромбина

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СПИД – синдром приобретённого иммунного дефицита

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТГВ ВК – тромбоз глубоких вен верхних конечностей

ТГВ НК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей

ТПВ – тромбоз поверхностных вен

ТПВ ВК – тромбоз поверхностных вен верхних конечностей

ТПВ НК – тромбоз поверхностных вен нижних конечностей

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФП – фибрилляция предсердий

Фактор V Leiden, G1691A – мутация в гене V фактора

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХО-КГ – эхокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциация флебологов России. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Всероссийское общество хирургов. Российское научное медицинское общество терапевтов. Общество специалистов по неотложной кардиологии. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология, 2015, Т. 9, №2, С. 3-52.
2. Бокарев И. Н., Попова Л. В. Современные проблемы тромбозов артерий и вен // Практическая медицина, 2014, Т.6, №9, С. 13-17.
3. Бокарев И.Н., Люсов В.А., Кириенко А.И., Попова Л.В., Яковлев В.Б., Таратухин Е.О. Венозные тромбозы и тромбоэмболия легочных артерий // Российский кардиологический журнал, 2011, №4, С. 5-12.
4. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Что такое тромбофилии сегодня? // Клиническая медицина, 2013, №12, С. 4-9.
5. Герасимов А. Н. Медицинская статистика. Москва: Медицинское информационное агенство, 2007.
6. Калашникова ЕА, Кокаровцева СН, Коваленко ТФ, Сироткина ОВ, Шейдина АМ, Зорилова ИВ, Иллариошкин СН, Патрушев ЛИ. Частоты мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских // Медицинская генетика, 2006, №7.
7. Комаров А. Л., Шахматова О. О., Ребриков Д. В., Трофимов Д. Ю., Коткина Т. И., Илющенко Т. А., Деев А. Д., Панченко Е. П. Влияние генетических факторов, ассоциированных с тромбозами, на долгосрочный прогноз больных хронической ишемической болезнью сердца // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии, 2011, Т. 7, №7, С. 409-425.

8. Лыков А. В., Пархоменко Ю. В., Иванов П. А. Инфаркт миокарда при неизменённых коронарных артериях // Всероссийский журнал научных публикаций, 2013, Т. 4, №19, С. 6-8.
9. Момот А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике // РЖДГиО, 2015, №1.
10. Мясенка, Е. В., Яблонский, П. К., Веселкин, Н. П., Федорова, Т. А. Наследственные формы тромбофилии у больных с венозным тромбозом // РЕГИОНАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ, 2012, Т. 41, №1, С. 21-25.
11. Abdel-Razeq HN, Hijjawi SB, Jallad SG, et al. Venous thromboembolism risk stratification in medically-ill hospitalised cancer patients. A comprehensive cancer centre experience // J Thromb Thrombol, 2010, Vol. 30 No. 3, pp. 286–293
12. Abid L, Bahloul A, Frikha Z, Mallek S, Abid D, Akrouf M, Hentati M, Kammoun S. Myocardial infarction and normal coronary arteries: The experience of the cardiology department of sfax, tunisia // Internal Medicine, 2012, No. 51, pp. 1959-1967.
13. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen S, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P; WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries // Eur Heart J, 2017, Vol. 38 No. 3, pp. 143-153.
14. Akhter MS, Biswas A, Abdullah SM, Behari M, Saxena R. The Role of PAI-1 4G/5G Promoter Polymorphism and Its Levels in the Development of Ischemic Stroke in Young Indian Population // Clin Appl Thromb Hemost, 2017, Vol. 23, No. 8, pp. 1071-1076.
15. Alfonso F, Paulo M, Dutary J. Endovascular imaging of angiographically invisible spontaneous coronary artery dissection // JACC Cardiovasc Interv, 2012, No. 5. pp. 452–453.

16. Alikhan R, Cohen AT, Combe S. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study // *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2003, Vol. 14, No. 4, pp. 341-6.
17. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review // *Atherosclerosis*, 2008, No. 196, pp. 489–496.
18. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism // *Circulation*, 2003, Vol. 107 No. 23, Suppl 1, pp. I9-16.
19. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study // *Arch Intern Med*, 1991, No. 151, pp. 933-938.
20. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention // *Atherosclerosis*, 2015, Vol. 241, pp. 211-218.
21. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*, 2010, No. 122, pp. 406–441.
22. Badimon L, Hernandez Vera R, Vilahur G. Atherothrombotic risk in obesity // *Hamostaseologie*, 2013, No. 33, pp. 259–268.
23. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia // *Br J Haematol*, 2010, Vol. 149, No. 2, pp. 209-20.
24. Bank I, Scavenius MP, Buller HR, Middeldorp S. Social aspects of genetic testing for factor V Leiden mutation in healthy individuals and their importance for daily practice // *Thromb Res*, 2004, No. 113, pp. 7-12.
25. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous

thromboembolism: the Padua Prediction Score // *J Thromb Haemost*, 2010, Vol. 8, No. 11, pp. 2450-7.

26. Barcellona D, Fenu L, Cauli C, Pisu G, Marongiu F. Allele 4G of gene PAI-1 associated with prothrombin mutation G20210A increases the risk for venous thrombosis // *Thromb Haemost*, 2003, Vol. 90, No. 6, pp. 1061-4.

27. Barker-Collo S, Bennett DA, Krishnamurthi RV, Parmar P, Feigin VL, Naghavi M, Forouzanfar MH, Johnson CO, Nguyen G, Mensah GA, Vos T, Murray CJ, Roth GA; GBD 2013 Writing Group; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Sex differences in stroke incidence, prevalence, mortality and disability-adjusted life years: results from the Global Burden of Disease Study 2013 // *Neuroepidemiology*, 2015, No. 45, pp. 203–214.

28. Baroletti S, Munz K, Sonis J, et al. Electronic alerts for hospitalised high-VTE risk patients not receiving prophylaxis: a cohort study // *J Thromb Thrombol*, 2008, No. 25, pp. 146–150.

29. Bauer KA. Management of thrombophilia // *J Thromb Haemost*, 2003, Vol. 1, No. 7, pp. 1429-34.

30. Beckert L, Rahman A. Pneumonia and venous thromboembolism: Is the evidence catching up with the guidelines? // *Respirology*, 2015, Vol.20, No. 5, pp. 695-6.

31. Bernstein AM, de Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WC. Soda consumption and the risk of stroke in men and women // *Am J Clin Nutr*, 2012, No. 95, pp. 1190–1199.

32. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study // *Arch Intern Med*, 2007, No. 167, pp. 497–501.

33. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis // *Arch Intern Med*, 2009, No. 169, pp. 610–615.

34. Bloom DE, Cafiero ET, Jane'-Llopis E et al. World Economic Forum // The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. Geneva, Switzerland. 2011.
35. Bounameaux H. ISTH EDUCATIONAL COURSE. Thrombosis and hemorrhage. What are the causes? // Risk factors and pathogenesis of thrombosis. Россия, г. Санкт-Петербург. 2017.
36. Brecker SJ, Stevenson RN, Roberts R, Uthayakumar S, Timmis AD, Balcon R. Acute myocardial infarction in patients with normal coronary arteries // BMJ, 1993, No. 307, pp. 1255–1256.
37. Bucciarelli P, De Stefano V, Passamonti SM, Tormene D, Legnani C, Rossi E, Castaman G, Simioni P, Cini M, Martinelli I. Influence of proband's characteristics on the risk for venous thromboembolism in relatives with factor V Leiden or prothrombin G20210A polymorphisms // Blood, 2013, Vol. 122, No. 15, pp. 2555-61.
38. Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, Crea F, Maseri A, Leone G, Andreotti F. G20210A Prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects // Heart, 2004, Vol.90, No. 1, pp. 82–86.
39. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, BarsnessGW, Wright RS, Rihal CS. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction // Ann Int Med, 2004, No. 141, pp. 858–865.
40. Camden R, Ludwig S. Prophylaxis against venous thromboembolism in hospitalized medically ill patients: Update and practical approach // Am J Health Syst Pharm, 2014, Vol. 71, No. 11, pp. 909-17.
41. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study) // PLoS Med, 2006, Vol. 3, No. 8, P. e307.
42. Chen YG, Lin TY, Huang WY, Lin CL, Dai MS, Kao CH. Association between pneumococcal pneumonia and venous thromboembolism in

hospitalized patients: a nationwide-population based study // *Respirology*, 2015, No. 20, pp. 799–804.

43. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension*, 2003, No. 42, pp. 1206–1252.

44. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*, 2013, Vol. 382, No. 9889, pp. 311-25.

45. Chow CK, Islam S, Bautista L, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study // *J Am Coll Cardiol*, 2011, Vol. 57, pp. 619–627.

46. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event // *J Thromb Haemost*, 2010, No. 8, pp. 2159-2168.

47. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe // *Thromb Haemost*, 2007, No. 98, pp. 756-764.

48. Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, de Borgie CA, Middeldorp S. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review // *J Thromb Haemost*, 2008, No. 6, pp. 1099–104.

49. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis // *J Thromb Haemost*, 2008, Vol. 6, No. 9, pp. 1474-7.

50. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis // *Semin Hematol*, 2007, Vol. 44, No. 2, pp. 62–69.

51. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram: A 3-year follow-up study of 91 patients // *European Heart Journal*, 2001, No. 22, pp. 1459-1465.
52. Da Costa A, Tardy B, Haouchette K, Mismetti P, Cerisier A, Lamaud M, Guyotat D, Isaaz K. Long term prognosis of patients with myocardial infarction and normal coronary angiography: Impact of inherited coagulation disorders // *Thrombosis and Haemostasis*, 2004, No. 91, pp. 388-393.
53. Da Costa A, Tardy-Poncet B, Isaaz K, Cerisier A, Mismetti P, Simitsidis S, Reynaud J, Tardy B, Piot M, Decousus H, Guyotat D. Prevalence of factor v leiden (apcr) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries // *Heart*, 1998, No. 80, pp. 338-340.
54. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors // *PLoS Med*, 2009, Vol. 6, e1000058.
55. Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and Thrombosis // *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, Vol. 33, No. 2, pp. 223-233.
56. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies // *J Thromb Haemost*, 2005, No. 3, pp. 292–9.
57. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis // *BMJ*, 2011, No. 342, P. d813.
58. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia // *Lancet*, 1998, No. 352, pp. 1801–1807.

59. Eekhoff EM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Minor events and the risk of deep venous thrombosis // *Thromb Haemost*, 2000, No. 83, pp. 408-411.
60. Emelia J. Benjamin, Michael J. Blaha et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report from the American Heart Association // *Circulation*, 2017, No. CIR.0000000000000485.
61. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*, 2014, No. 383, pp. 245–254.
62. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al; GBD 2013 Writing Group; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 Study // *Neuroepidemiology*, 2015, No. 45, pp. 161–176.
63. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030 // *Am J Prev Med*, 2012, Vol. 42, No. 6, pp. 563-70.
64. Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 update // *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2009, Vol. 11, No. 2, pp. 114-28.
65. Garcia-Horton A, Kovacs MJ, Abdulrehman J, Taylor JE, Sharma S, Lazo-Langner A. Impact of thrombophilia screening on venous thromboembolism management practices // *Thromb Res*, 2017, No. 149, pp. 76-80.
66. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et a. Prevention of venous thromboembolism // *Chest*, 2001, No. 119, (Suppl 1), pp. 132S–175S.
67. Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*, 2014, No. 129 (suppl 2), pp. S49–S73.

68. Gili Kenet, Lisa K. Lütkehoff, Manuela Albisetti, Timothy Bernard. Impact of Thrombophilia on Risk of Arterial Ischemic Stroke or Cerebral Sinovenous Thrombosis in Neonates and Children. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // *Circulation*, 2010, Vol. 121, No. 16, pp. 1838-47.

69. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*, 2015, No. 386, pp. 743–800.

70. Global Burden of Disease Study 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet*, 2015, Vol. 385, pp. 117-171.

71. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf). (Accessed September 2, 2016).

72. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia // *Br J Haematol*, 2001, Vol. 114, No. 3, pp. 512-28.

73. Heit JA, Ashrani A, Crusan DJ, McBane RD, Petterson TM, Bailey KR. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism // *Thromb Haemost.* 2017, Vol. 2, No. 117, pp. 390-400.

74. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study // *Arch Intern Med*, 2000, No. 160, pp. 809–815.

75. Heit JA. Poster 68 presented at: American Society of Hematology. Atlanta, GA: 47th Annual Meeting, 2005.
76. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative // *Circulation*, 2006, No. 113, pp. 2425–2434.
77. Hindorff LA, Schwartz SM, Siscovick DS, Psaty BM, Longstreth WT Jr, Reiner AP. The association of PAI-1 promoter 4G/5G insertion/deletion polymorphism with myocardial infarction and stroke in young women // *J Cardiovasc Risk*, 2002, Vol. 9, No. 2, pp. 131-7.
78. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study // *BMJ*, 2011, No. 343, P. d4656.
79. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization // *JAMA*, 2012, No. 308, pp. 1350–1356.
80. Horvei LD, Brækkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. Obesity measures and risk of venous thromboembolism and myocardial infarction // *Eur J Epidemiol*, 2014, Vol. 29, No. 11, pp. 821-30.
81. Hu X, Zan X, Xie Z, Li Y, Lin S, Li H, You C. Association Between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Genetic Polymorphisms and Stroke Susceptibility // *Mol Neurobiol*, 2017, Vol. 54, No. 1, pp. 328-341.
82. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Data Visualizations. GBD Compare. Global, deaths, both sexes, all ages, 2015. Seattle, WA, University of Washington; 2015: GBD Compare Data Visualization. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>, (Accessed, 2016).
83. ISTH Steering Committee for World Thrombosis. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden // *J Thromb Haemost*, 2014, No. 12, pp. 1580-90.
84. Jamison DT, Summers LH, Alleyne G, Arrow KJ, Berkley S, Binagwaho A, Bustreo F, Evans D, Feachem RG, Frenk J, Ghosh G, Goldie SJ,

Guo Y, Gupta S, Horton R, Kruk ME, Mahmoud A, Mohohlo LK, Ncube M, Pablos-Mendez A, et al. Global health 2035: a world converging within a generation. // *Lancet*, 2013, No. 382, pp. 1898–955.

85. Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, Prasopa-Plaisier N, Waters H, Bates DW. The global burden of unsafe medical care: analytic modeling of observational studies // *BMJ Qual Saf* 2013, 2013, No. 22, pp. 809-15.

86. Kahn S, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH. in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines // *Chest*, 2012, Vol. 141, No. 2, pp. e195S–226S.

87. Kang S, Zhao X, Liu L, Wu W, Zhang D. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with hemorrhagic stroke: a meta-analysis // *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013, No. 17, pp. 412-7.

88. Karasu A, Cushman M, Rosendaal FR, Hylckama Vlieg A. Lung diseases in the elderly increase the risk of pulmonary embolism more than of deep vein thrombosis // *Abstracts of the 10th International Congress of the European Union Geriatric Medicine Society - Geriatric Medicine Crossing Borders*, 2014, Vol. 5, No. 1, P. S65.

89. Kaye SM, Pietiläinen KH, Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Kaprio J, Yki-Järvinen H, Silveira A, Hamsten A, Lassila R, Rissanen A. Obesity-related derangements of coagulation and fibrinolysis: a study of obesity-discordant monozygotic twin pairs // *Obesity (Silver Spring)*, 2012, Vol. 20, No. 1, 88-94.

90. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH // *J Thromb Haemost*, 2016, Vol. 14, No. 7, pp. 1480-3.

91. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest*, 2016, Vol. 149, No. 2, pp. 315-52.
92. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population // *Stroke*, 2013, No. 44, pp. 1500–1504.
93. Kim V, Goel N, Gangar J et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Chronic Obstr Pulm Dis*, 2014, Vol. 1, No. 2, pp. 239–249.
94. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // *Circulation*, 2004, No. 110, pp. 2952–2967.
95. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG, MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis // *JAMA*, 2002, No. 288, pp. 2023-31.
96. Klovaite J, Benn M, Nordestgaard BG. Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study // *J Intern Med*, 2015, Vol. 277, No. 5, pp. 573-84.
97. Kohler HP, Stickland MH, Ossei-Gerning N, Carter A, Mikkola H, Grant PJ. Association of a Common Polymorphism in the Factor XIII Gene with Myocardial Infarction // *Thromb Haemost*, 1998, Vol. 79, No. 1, pp. 8-13.
98. Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalised patients // *N Engl J Med*, 2005, No. 352, pp. 969–977.
99. Kurth T, Everett BM, Buring JE, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women // *Neurology*, 2007, No. 68, pp. 556–562.

100. Lande G, Dantec V, Trossaert M, Godin JF, Le Marec H. Do inherited prothrombotic factors have a role in myocardial infarction with normal coronary arteriogram // *J Intern Med*, 1998, No. 244, pp. 543-544.
101. Leander K, Wiman B, Hallqvist J, Sten-Linder M, de Faire U; Stockholm Heart Epidemiology Program. PAI-1 level and the PAI-1 4G/5G polymorphism in relation to risk of non-fatal myocardial infarction Results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) // *Thromb Haemost*, 2003, Vol. 89, No. 6, pp. 1064-71.
102. Liao S, Woulfe T, Hyder S, Merriman E, Simpson D, Chunilal S. Incidence of venous thromboembolism in different ethnic groups: a regional direct comparison study // *J Thromb Haemost*, 2014, Vol. 12, No. 2, pp. 214-9.
103. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases // *Eur J Med Genet*, 2015, Vol. 58, No. 1, pp. 1-10.
104. Lijnen HR. Role of fibrinolysis in obesity and thrombosis // *Thromb Res*, 2009, No. 123, Suppl 4, pp. S46-9.
105. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*, 2013, No. 381, P. 628.
106. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening // *Vasa*, 2008, Vol. 37, No. 1, pp. 19-30.
107. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middleaged adults: a prospective study // *JAMA*, 2004, No. 291, pp. 2204–2211.
108. Louis-Jacques AF, Maggio L, Romero ST. Prenatal Screening for Thrombophilias: Indications and Controversies, an Update // *Clin Lab Med*, 2016, Vol. 36, No. 2, pp. 421-34.
109. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity

and type 2 diabetes mellitus in the mother // *Hypertension*, 2009, No. 53, pp. 944–951.

110. Mahan CE, Liu Y, Turpie AG, et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR) // *Thromb Haemost*, 2014, No. 112, pp. 692–699.

111. Mahmoodi BK, Cushman M, Anne Næss I, et al. Association of Traditional Cardiovascular Risk Factors With Venous Thromboembolism: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies // *Circulation*, 2017, Vol. 135, No. 1, pp. 7-16.

112. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, Mercier B, Tardy B, Ferec C, Isaaz K, Blanc JJ. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography // *Thromb Haemost*, 2000, No. 83, pp. 822–825.

113. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism // *Nat Rev Cardiol*, 2014, Vol. 11, No. 3, pp. 140-56.

114. Mathus-Vliegen L, Toouli J, Fried M, Khan AG, Garisch J, Hunt R, Fedail S, Štimac D, Lemair T, Krabshuis J, Kaufmann P, Roberts E, Riccardi G; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on obesity // *J Clin Gastroenterol*, 2012, Vol. 46, No. 7, pp. 555-61.

115. McDonnell MN, Hillier SL, Hooker SP, Le A, Judd SE, Howard VJ. Physical activity frequency and risk of incident stroke in a national US study of blacks and whites // *Stroke*, 2013, No. 44, pp. 2519–2524.

116. Meltzer ME, Lisman T, de Groot PG, Meijers JC, le Cessie S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1 // *Blood*, 2010, Vol. 116, No. 1, pp. 113-21.

117. Mensah GA, Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ. Major coronary risk factors and death from coronary heart disease: baseline and follow-up

mortality data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) // *Am J Prev Med*, 2005, Vol. 29, No. suppl 1, pp. 68-74.

118. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*, 2014, No. 45, pp. 3754–3832.

119. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, Vol. 2011, pp. 150-5.

120. Mikkelsen J, Perola M, Wartiovaara U, Peltonen L, Palotie A, Penttilä A, Karhunen PJ. Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G Polymorphism, Coronary Thrombosis, and Myocardial Infarction in Middle-aged Finnish Men who Died Suddenly // *Thromb Haemost*, 2000, Vol. 84, No. 1, pp. 78-82.

121. Miñano A, Ordóñez A, España F, González-Porras JR, Lecumberri R, Fontcuberta J, Llamas P, Marín F, Estellés A, Alberca I, Vicente V, Corral J. ABO blood group and risk of venous or arterial thrombosis in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A polymorphisms // *Haematologica*, 2008, Vol. 93, No. 5, pp. 729-34.

122. Morange PE, Henry M, Tregouët D, Granel B, Aillaud MF, Alessi MC, Juhan-Vague I. The A -844G Polymorphism in the PAI-1 Gene Is Associated With a Higher Risk of Venous Thrombosis in Factor V Leiden Carriers // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, Vol. 20, No. 5, pp. 1387-91.

123. Morange PE, Saut N, Alessi MC, Yudkin JS, Margaglione M, Di Minno G, Hamsten A, Humphries SE, Tregouët DA, Juhan-Vague I. Association of Plasminogen Activator Inhibitor (PAI)-1 (SERPINE1) SNPs With Myocardial Infarction, Plasma PAI-1, and Metabolic Parameters // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, Vol. 27, No. 10, pp. 2250-7.

124. Muller-Buhl U, Leutgeb R, Engeser P, Achankeng EN, Szecsenyi J, Laux G. Varicose veins are a risk factor for deep venous thrombosis in general practice patients // *Vasa*, 2012, No. 41, pp. 360–365.
125. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study // *J Thromb Haemost*, 2007, No. 5, pp. 692-699.
126. Nakamura K, Barzi F, Lam TH, Huxley R, Feigin VL, Ueshima H, Woo J, Gu D, Ohkubo T, Lawes CM, Suh I, Woodward M; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region // *Stroke*, 2008, No. 39, pp. 1694–1702.
127. Nendaz MR, Chopard P, Lovis C, Kucher N, Asmis LM, Dörffler J, Spirk D, Bounameaux H. Adequacy of venous thromboprophylaxis in acutely ill medical patients (IMPART): multisite comparison of different clinical decision support systems // *J Thromb Haemost*, 2010, Vol. 8, No. 6, pp. 1230-4.
128. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology // *Gastroenterology*, 2014, No. 146, pp. 835–848.
129. Nikolopoulos GK, Bagos PG, Tsangaris I, Tsiara CG, Kopterides P, Vaiopoulos A, Kapsimali V, Bonovas S, Tsantes AE. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: a Mendelian randomization meta-analysis // *Clin Chem Lab Med*, 2014, Vol. 52, No. 7, pp. 937-50.
130. Noboa S, Le Gal G, Lacut K, Mercier B, Leroyer C, Nowak E, Mottier D, Oger E; EDITH Collaborative Study Group. Family history as a risk factor for venous thromboembolism // *Thromb Res*, 2008, No. 122, pp. 624–629.
131. Parpugga TK, Tatarunas V, Skipskis V, Kupstyte N, Zaliaduonyte-Peksiene D, Lesauskaite V. The Effect of PAI-1 4G/5G Polymorphism and

Clinical Factors on Coronary Artery Occlusion in Myocardial Infarction // *Dis Markers*, 2015, No. 2015, P. 260101.

132. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries (MINOCA) // *Circulation*, 2015, Vol. 131, No. 10, pp. 861–870.

133. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management // *Circulation*, 2017, Vol. 135, No. 16, pp. 1490-1493.

134. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes // *Lancet*, 2014, No. 383, pp. 1973–1980.

135. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 AHA Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metaboli // *Circulation*, 2006, No. 113, pp. 898–918.

136. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations // *Br J Haematol*, 2007, Vol. 139, No. 2, pp. 289-96.

137. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Alcohol consumption is associated with a decreased risk of venous thrombosis // *Thromb Haemost*, 2008, Vol. 99, No. 1, pp. 59-63.

138. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use // *Am J Hematol*, No. 2008, Vol. 83, No. 2, pp. 97-102.

139. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction // *Am Heart J*, 2008, No. 155, pp. 408–417.
140. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction // *Circulation*, 2007, No. 115, pp. e56–e59.
141. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis // *Blood Transfus*, 2011, Vol. 9, No. 2, pp. 120–138.
142. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality 20 in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies // *Lancet*, 2009, No. 373, pp. 1083-96.
143. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts // *Lancet*, 1995, No. 346, pp. 1647–1653.
144. Rallidis L, Gialeraki A, Tsirebolos G, Drosatos A, Katsimardos A, Pavlakis G, Iliodromitis E. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in patients with premature myocardial infarction // *European Heart Journal*, 2017, No. 38 (suppl-1), P. 1735.
145. Ranellou K, Paraskeva A, Kyriazopoulos P et al. Polymorphisms in prothrombotic genes in young stroke patients in Greece: a case-controlled study // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2015, Vol. 26, No. 4, pp. 430-435.
146. Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies // *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002, No. 32, pp. 51-8.
147. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease // *Circulation*, 2011, No. 124, pp. 1414–1425.

148. Ribeiro DD, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk of venous thrombosis in persons with increased body mass index and interactions with other genetic and acquired risk factors // *J Thromb Haemost*, 2016, Vol. 14, No. 8, pp. 1572-8.
149. Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy // *J Thromb Haemost*, 2013, Vol. 11, No. 1, pp. 124-31.
150. Roach RE, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, le Cessie S. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained // *Circulation*, 2014, Vol. 129, No. 1, pp. 51-6.
151. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, et al. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system // *J Am Heart Assoc*, 2014, No. 3, P. e001152.
152. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis // *J Thromb Haemost*, 2009, No. 7 Suppl 1, pp. 301-4.
153. Rosendaal FR, VAN Hylckama Vlieg A, Doggen CJ. Venous thrombosis in the elderly // *J Thromb Haemost*, 2007, No. 5 Suppl 1, pp. 310-7.
154. Rosendaal FR. Causes of venous thrombosis // *Thromb J*, 2016, No. 14(Suppl 1), P. 24.
155. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease // *Lancet*, Vol. 353, 1999, No. 9159, pp. 1167-73.
156. Rosendaal FR. Национальный конгресс с международным участием. Тромбозы, гемостаз и патология сосудов: современные подходы к диагностике и лечению // *Thrombophilia testing*. Москва. 2014.
157. Rossetto V, Barbar S, Vedovetto V, et al. Physicians' compliance with the Padua Prediction Score for preventing venous thromboembolism among hospitalized medical patients // *J Thromb Haemost*, 2013, No. 11, pp. 1428-30.

158. Rossi E, Ciminello A, Za T, Betti S, Leone G, De Stefano V. In families with inherited thrombophilia the risk of venous thromboembolism is dependent on the clinical phenotype of the proband // *Thromb Haemost*, 2011, Vol. 106, No. 4, pp. 646-54.
159. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA*, 2002, No. 288, pp. 321–333.
160. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis // *Blood*, 2013, Vol. 122, No. 20, pp. 3415-22.
161. Sandoval Y, Smith SW, Thordsen SE, Apple FS. Supply/demand type 2 myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol*, 2014, No. 63, pp. 2079–2087.
162. Sandsmark DK, Messé SR, Zhang X, et al; CRIC Study Investigators. Proteinuria, but not eGFR, predicts stroke risk in chronic kidney disease: Chronic Renal Insufficiency Cohort Study // *Stroke*, 2015, No. 46, pp. 2075–2080.
163. Schellong SM. Importance of thrombophilia screening // *Internist (Berl)*, 2014, Vol. 55, No. 5, pp. 529-30.
164. Seguí R, Estellés A, Mira Y, España F, Villa P, Falcó C, Vayá A, Grancha S, Ferrando F, Aznar J. PAI-1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects // *Br J Haematol*, 2000, Vol. 111, No. 1, pp. 122-8.
165. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women // *Circulation*, 2001, No. 104, pp. 393–398.
166. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke // *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, No. 8, pp. 917–932.

167. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year populationbased study // *Arch Intern Med*, 1998, No. 158, pp. 585-593.
168. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS) // *Circulation*, 2001, No. 103, pp. 638–642.
169. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, et al; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group; Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC); Diabetes Epidemiology. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis // *PLoS One*, 2013, No. 8, P. e65174.
170. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, Gore JM, Goldberg RJ. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study // *J Thromb Thrombolysis*, 2009, No. 28, pp. 401-409.
171. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE // *Chest*, 2011, Vol. 140, No. 3, pp. 706-714.
172. Spyropoulos AC, McGinn T, Khorana AA. The use of weighted and scored risk assessment models for venous thromboembolism // *Thromb Haemost*, 2012, No. 108, pp. 1072–1076.
173. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis // *BMJ*, 2013, No. 347, P. f5298.
174. Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients. A systematic review // *Thromb Haemost*, 2017, Vol. 117, No. 4, pp. 801-808.
175. Tasdemir S, Erdem HB, Sahin I, Ozel L, Ozdemir G, Eroz R, Tatar A. Correlation with Platelet Parameters and Genetic Markers of Thrombophilia

Panel (Factor II g.20210G>A, Factor V Leiden, MTHFR (C677T, A1298C), PAI-1,  $\beta$ -Fibrinogen, Factor XIIIa (V34L), Glycoprotein IIIa (L33P)) in Ischemic Strokes // *Neuromolecular Med*, 2016, Vol. 18, No. 2, pp. 170-6.

176. The 2004 United States Surgeon General's Report: The Health Consequences of Smoking // *N S W Public Health Bull*, 2004, No. 15, P. 107.

177. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction // *Eur Heart J*, 2012, No. 33, pp. 2551–2567.

178. Tichelaar YI, Kluin-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review // *Thromb Haemost*, 2012, No. 107, pp. 827–837.

179. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis // *Blood*, 2013, No. 122, pp. 1712–1723.

180. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups // *Neurology*, 2004, No. 63, pp. 1868–1875.

181. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism // *Semin Thromb Hemost*, 2011, No. 37, pp. 193-198.

182. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Laraudogoitia E, et al. A meta-analysis of individual data regarding prevalence and risk markers for myocarditis and infarction determined by cardiac magnetic resonance imaging in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease // *Atherosclerosis*, 2015, No. 241, pp. 87–91.

183. Van De Craen B, Declerck PJ, Gils A. The Biochemistry, Physiology and Pathological roles of PAI-1 and the requirements // *Thromb Res*, 2012, Vol. 130, No. 4, pp. 576-85.

184. Van De Water NS, French JK, Lund M, Hyde TA, White HD, Browett PJ. Prevalence of factor v Leiden and prothrombin variant g20210a in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction // *Journal of the American College of Cardiology*, 2000, Vol. 36 No 2, pp 717–722
185. Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis // *Cardiovascular Research*, 2017, Vol. 113, No. 9, pp. 1046–1054.
186. Violi F, Cangemi R, Calvieri C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease // *J Thromb Haemost*, 2014, Vol. 12, No. 9, pp. 1391-400.
187. Walker ID , Greaves M , Preston FE. Investigation and management of heritable thrombophilia // *British Journal of Haematology*, 2001, No. 114, pp. 512 - 528.
188. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study // *JAMA*, 2003, No. 290, pp. 1049–1056.
189. Wang ZJ, Zhou YJ, Liu YY, Yu M, Shi DM, Zhao YX, Guo YH, Cheng WJ, Nie B, Ge HL, Jia DA, Yang SW, Yan ZX. Obesity and cardiovascular thrombotic events in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents // *Heart*, 2009, Vol. 95, No. 19, pp. 1587-92.
190. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative: a randomized trial // *JAMA*, 2003, No. 289, pp. 2673–2684.
191. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Tait RC, Makris M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis // *Br J Haematol*, 2015, Vol. 170, No. 5, pp. 640-8.
192. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism: a time-dependent analysis // *Thromb Haemost*, 2012, No. 108, pp. 508–515.

193. Wen CP W.X. Stressing harms of physical inactivity to promote exercise // *Lancet*, 2012, No. 380, pp. 192–193.
194. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996 // *Thromb Haemost*, 2005, No. 93, pp. 298–305.
195. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism // *Circulation*, 2003, No. 107(23 Suppl1), pp. I4-8.
196. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study // *Lancet*, 1996, No. 348, pp. 505–510.
197. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, casecontrol study // *Lancet*, 1996, No. 348, pp. 498–505.
198. WHO. Global health estimates summary tables: projection of deaths by cause, age and sex. 20 Leading Causes of Death. 2013.
199. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet. 2017.
200. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet, 2017.
201. Winfield RD, Mellnick VM, Chamieh J et al. Adipose tissue location and contribution to postinjury hypercoagulability // *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, Vol. 81, No. 1, pp. 79-85.
202. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke*, 1991, No. 22, pp. 983–988.
203. Woller SC, Stevens SM, Jones JP, et al. Derivation and validation of a simple model to identify venous thromboembolism risk in medical patients // *Am J Med*, 2011, No. 124, pp. 947–954 e2.
204. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet, No. 317. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. 2015.

205. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals., Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., 2017.

206. Wu O, Robertson L, Twaddle S. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study // *Health Technol Assess*, 2006, Vol. 10, No. 11, pp. 1-110.

207. Xuan C, Bai XY, Gao G, Yang Q, He GW. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls // *Arch Med Res*, 2011, No. 42, pp. 677-85.

208. Ye S, Green FR, Scarabin PY et al. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study // *Thromb Haemost*, 1995, Vol. 74, No. 3, pp. 837-41.

209. Yu HH, Zhang WL, Shi JP. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and susceptibility of ischemic stroke: a meta-analysis // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011, No. 91, pp. 2060-4.

210. Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD et al. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: a study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees // *Thromb Res*, 2015, No. 135, pp. 50–57.

211. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study // *Lancet*, 2005, Vol. 366, No. 9497, pp. 1640-9.

212. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, et al. Total and high-density lipoprotein cholesterol and stroke risk // *Stroke*, 2012, No. 43, pp. 1768–1774.

213. Zhou H, Wang L, Wu X, et al. Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in hospitalised chinese patients: a case-control study // *Atheroscl Thromb*, 2014, No. 21, pp. 261–272.

214. Zhou HX, Peng LQ, Yan Y, et al. Validation of the Caprini risk assessment model in Chinese hospitalised patients with venous thromboembolism // *Thromb Res*, 2012, No. 130, pp. 735–740.

215. Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Venous Thromboembolism and Varicose Veins Share Familial // *J Am Heart Assoc*, 2014, Vol. 3, No. 4, P. e000850.

216. Zuurbier SM, Arnold M, Middeldorp S et al. Risk of Cerebral Venous Thrombosis in Obese Women // *JAMA Neurol*, 2016, Vol. 73, No. 5, pp. 579-84.

## Приложение А

(обязательное)

### Модели расчета риска

Таблица А.1 – Характеристика МРР [174, 78]

Имя МРР	Кол-во критериев	Факторы риска	Баллы факторов риска	Группы риска по баллам
4-Element-RAM	4	ВТЭ в анамнезе, постельный режим, центральный венозный катетер, онкологическое заболевание.	1 каждый	0 низкий риск; ≥1 высокий риск.
Caprini	39	Инсульт; сочетанная травма; эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей; перелом таза или нижних конечностей; Острая травма спинного мозга (паралич).	5 каждый	0-1 низкий риск; 2-средний риск;
		Возраст (75 лет); ВТЭ в анамнезе; мутация фактор V Leiden; мутация протромбин G20210A; повышенный уровень гомоцистеина; волчаночный антикоагулянт; Другие врожденные или приобретенные тромбофилии; гепарин-индуцированная тромбоцитопения; наследственная отягощенность по ВТЭ; повышенный уровень антикардиолипиновых антител.	3 каждый	3-4 высокий риск; >5 очень высокий риск [214, 213];
		Возраст (61-74 года); центральный венозный катетер; артроскопическая хирургия; большое оперативное вмешательство; онкологическое заболевание; лапароскопическая операция ≥ 45 мин; иммобилизация; гипсовая повязка.	2 каждый	≤2 низкий риск; 3-4 средний риск;

## Продолжение таблицы А.1

		Возраст (41-60 лет); ОИМ; сердечная недостаточность; варикозное расширение вен; ожирение (ИМТ $\geq 25$ ); воспалительные заболевания кишечника; сепсис; ХОБЛ или дыхательная недостаточность; тяжелое заболевание легких; оральные контрацептивы или ЗГТ; беременность или послеродовый период; случаи мертворождения, спонтанный аборт ( $\geq 3$ ), преждевременное рождение с токсемией или задержкой роста плода; госпитализация; малые оперативные вмешательства; большое оперативное вмешательство в анамнезе; отеки нижних конечностей.	1 каждый	5 высокий риск [11].
Geneva Risk Score	19	Сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавний инсульт ( $< 3$ месяцев), недавний инфаркт миокарда ( $< 4$ недель). Острые инфекционные заболевания (включая сепсис), острые ревматические заболевания, активный рак, миелопролиферативный синдром, нефротический синдром, ВТЭ в анамнезе, тромбофилия.	2 каждый	1–2 низкий риск; $\geq 3$ высокий риск.
		Имобилизация (полный покой или невозможность ходить в течение $> 30$ минут/день) в течение $> 3$ дней, длительное путешествие $> 6$ часов, Возраст $> 60$ лет, ИМТ $> 30$ , хроническая венозная недостаточность, беременность, гормональная терапия, обезвоживание.	1 каждый	
Kucher Model	8	Онкологическое заболевание, ВТЭ в анамнезе, гиперкоагуляция.	3 каждый	$1-3$ низкий риск; $\geq 4$ высокий риск [98]; $1-2$ низкий риск;
		Большое оперативное вмешательство.	2 каждый	

## Продолжение таблицы А.1

		Имобилизация, возраст >70 лет, ожирение (ИМТ>30), ГЗТ/оральные контрацептивы.	1 каждый	≥ 3 высокий риск [203].
Padua Prediction Score	11	Активный рак, ВТЭ в анамнезе (за исключением поверхностного тромбоза вен), иммобилизация, тромбофилия.	3 каждый	< 4 низкий риск; ≥ 4 высокий риск.
		Недавняя (≤1 месяц) травма и/или операция.	2 каждый	
		Пожилой возраст (≥70 лет), сердечная и/или дыхательная недостаточность, ОИМ или ОНМК, острая инфекция и/или ревматологическое расстройство, ожирение (ИМТ ≥ 30), гормональная терапия.	1 каждый	
IMPROVE-RAM	7	ВТЭ в анамнезе.	3 каждый	0-2 низкий риск; ≥ 3 высокий риск [151]; 0-1 низкий риск; 2-3 средний риск; ≥ 4 высокий риск [110].
		Тромбофилия, паралич нижних конечностей, активный рак.	2 каждый	
		Имобилизация ≥ 7 дней, пребывание в ОРИТ, Возраст >60 лет.	1 каждый	
“Multivariable Model”	13	Возраст, Пребывание в стационаре, пол, основное заболевание, онкологическое заболевание, воспалительные заболевания кишечника, ожирение, центральный венозный катетер, наследственная тромбофилия, прием стероидов, механически вентиляция, активная химиотерапия, и мочевыводящий катетер.	-	-
Full logistic model	86	Все факторы риска.	-	-

*Продолжение таблицы А.1*

QThrombosis	16	Возраст, пол, этническая принадлежность, курение, варикозная болезнь нижних конечностей, ХБП, онкологическое заболевание, сердечная недостаточность, ХОБЛ, болезнь Крона или язвенный колит, госпитализация, прием нейролептиков, оральных контрацептивов, тамоксифена, ожирение.	-	-
-------------	----	---	---	---

**Приложение Б**  
(обязательное)

Относительный риск развития тромбозов

Таблица Б.1 – Относительный риск развития тромбозов при врожденных тромбофилиях

Мутация	Есть мутация, есть тромбоз	Есть мутация, нет тромбоза	Нет мутации, есть тромбоз	Нет мутации, нет тромбоза	р	ОР	ДИ ОР: от	ДИ ОР: до
венозные тромбозы								
FV	4	0	75	83	0,054	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 венозные и артериальные 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

Продолжение таблицы Б.1

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

Примечание: FV – мутация фактора V Leiden, PRO – протромбина G20210A, MTHFR – МТГФР С677Т, PAI-1 – полиморфизм PAI-1.

Таблица Б.2 – Относительный риск развития ОИМ без обструктивного коронарного атеросклероза при врожденных тромбофилиях

Мутация	Есть мутация, есть тромбоз	Есть мутация, нет тромбоза	Нет мутации, есть тромбоз	Нет мутации, нет тромбоза	р	ОР	ДИ ОР: от	ДИ ОР: до
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 С677Т, PAI-1 – полиморфизм PAI-1.

Таблица Б.3 – 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	р	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

Продолжение таблицы Б.3

≥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 Б.4 – 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

Продолжение таблицы Б.4

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 Б.5 – Относительный риск развития тромбоза при сочетании разных видов врожденных тромбофилий с избыточной массой тела или ожирением

Мутации и повышенный ИМТ	Есть сочетание, есть тромбоз	Есть сочетание, нет тромбоза	Нет сочетания, есть тромбоз	Нет сочетания, нет тромбоза	p	ОР	ДИ ОР: от	ДИ ОР: до
венозные тромбозы								
PAI-1/MTHFR + ↑ИМТ	25	16	4	26	<0,001	4,566	1,779	11,765
PAI-1 + MTHFR + ↑ИМТ	25	17	9	18	0,03	1,786	0,991	3,215
F5 Leiden/F2 G20210A + ↑ИМТ	7	0	2	1	>0,05	1,500	0,674	3,339
артериальный тромбоз								
PAI-1/MTHFR + ↑ИМТ	15	16	14	26	>0,05	1,383	0,792	2,415
PAI-1 + MTHFR + ↑ИМТ	14	17	12	18	>0,05	1,129	0,629	2,028
F5 Leiden/F2 G20210A + ↑ИМТ	5	0	1	1	>0,05	2,000	0,500	7,997

Продолжение таблицы Б.5

сочетанные тромбозы								
PAI-1/MTHFR + ↑ИМТ	9	16	4	26	0,049	2,703	0,943	7,752
PAI-1 + MTHFR + ↑ИМТ	5	17	2	18	>0,05	2,273	0,495	10,417
F5 Leiden/F2 G20210A + ↑ИМТ	3	0	1	1	>0,05	2,000	0,500	7,997

*Примечание: PAI-1/MTHFR + ↑ИМТ – наличие полиморфизмов МТГФР С677Т или PAI-1 и ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; PAI-1 + MTHFR + ↑ИМТ – сочетание полиморфизмов МТГФР С677Т и PAI-1 и ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; F5 Leiden/F2 G20210A + ↑ИМТ – мутации фактора V Leiden и/или протромбина G20210A в сочетании с МТГФР С677Т и/или PAI-1 и ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>.*

Таблица Б.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	р	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

Продолжение таблицы Б.6

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.

Таблица Б.7 – Относительный риск развития ОИМ и ОНМК при врожденной тромбофилиях в зависимости от наличия гипертонической болезни

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
при гипертонической болезни								
FV	3	0	51	26	>0,05	1,510	1,287	1,771
PRO	54	26	0	0	>0,05	–	–	–
MTHFR	19	15	35	11	0,048	0,734	0,523	1,032
PAI1	42	21	12	5	>0,05	0,944	0,664	1,344
без гипертонической болезни								
FV	2	0	14	57	0,046	5,071	3,172	8,109
PRO	2	1	14	56	>0,05	3,333	1,319	8,403
MTHFR	13	31	3	26	0,046	2,8571	0,8913	9,174

*Продолжение таблицы Б.7*

PAI1	16	45	0	12	0,038	–	–	–
------	----	----	---	----	-------	---	---	---

*Примечание: FV – мутация фактора V Leiden, PRO – протромбина G20210A, MTHFR – МТГФР С677Т, PAI-1 – полиморфизм PAI-1*

## Приложение В

(обязательное)

### Анализ риска наступления тромбоза и выживаемости

Таблица В.1 – Время наступления первого тромбоза

Вид тромбоза	Среднее арифметическое				Медиана			
	оценка	стат. погрешность	95% ДИ		оценка	стат. погрешность	95% ДИ	
			от	до			от	до
ВТ	54,333	1,960	50,491	58,176	53,000	2,598	47,908	58,092
АТ	50,779	1,550	47,742	53,817	50,000	1,235	47,580	52,420
ВТ + АТ	55,889	2,825	50,353	61,425	53,000	2,582	47,939	58,061
Всего	53,159	1,159	50,888	55,430	52,000	0,966	50,107	53,893

Таблица В.2 – Сравнение риска наступления (первого) тромбоза у мужчин и женщин

Пол пациента	Среднее арифметическое				Медиана			
	оценка	стат. погрешность	оценка		стат. погрешность	оценка	стат. погрешность	
			от	до			от	до
Мужчина	50,610	1,462	47,744	53,476	50,000	0,833	48,367	51,633
Женщина	56,800	1,810	53,253	60,347	57,000	2,891	51,333	62,667
Всего	53,159	1,159	50,888	55,430	52,000	0,966	50,107	53,893

Таблица В.3 – Сравнение риска наступления (первого) тромбоза в зависимости от мутации фактора V Leiden

Фактор V Leiden	Среднее арифметическое				Медиана			
	оценка	стат. погрешность	оценка		стат. погрешность	оценка	стат. погрешность	
			от	до			от	до
Нет мутации	53,800	1,173	51,500	56,100	53,000	0,941	51,155	54,845
Гетерозиготная мутация	47,000	6,583	34,098	59,902	40,000	7,856	24,603	55,397
Гомозиготная мутация	33,333	5,897	21,775	44,892	29,000	2,449	24,199	33,801
Всего	53,159	1,159	50,888	55,430	52,000	0,966	50,107	53,893

Таблица В.4 – Длительность безрецидивной выживаемости у пациентов с 2 и более тромбозами

Среднее арифметическое				Медиана			
оценка	стат. погрешность	оценка		стат. погрешность	оценка	стат. погрешность	
		от	до			от	до
6,210	1,001	4,247	8,173	2,000	1,347	0,000	4,641

Таблица В.5 – Длительность безрецидивной выживаемости у пациентов с 2 и более тромбозами с делением по видам тромбоза

Вид тромбоза	Среднее арифметическое				Медиана			
	оценка	стат. погрешность	оценка		стат. погрешность	оценка	стат. погрешность	
			от	до			от	до
ВТ	2,833	1,219	0,445	5,222	0,000	–	–	–
АТ	8,333	2,166	4,087	12,579	4,000	1,061	1,921	6,079
ВТ + АТ	9,296	1,865	5,641	12,952	6,000	2,596	0,911	11,089
Всего	6,210	1,001	4,247	8,173	2,000	1,347	0,000	4,641

**Приложение Г**  
(обязательное)

Риск развития венозного тромбоза в зависимости от тромбофилий и ИМТ

Таблица Г.1 – 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