

Наследственная тромбофилия и венозные тромбозмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике

Зотова И. В.^{1,2}, Затеищиков Д. А.^{1,3}

Тестирование на наследственную тромбофилию пациентов с венозными тромбозмболическими осложнениями является одним из самых частых вариантов генетического анализа, назначаемого клиницистами. Несмотря на большую доказательную базу связи наследственных нарушений в системе гемостаза с риском развития венозных тромбозов, большинство пациентов не должно подвергаться тестированию. Выполнение ряда тестов в остром периоде тромбоза или на фоне лечения антикоагулянтами приводит к ошибочным результатам. Выбор режима антикоагулянтной терапии и ее продолжительность не определяются фактом наличия наследственной тромбофилии. Результаты тестирования могут быть полезны для повышения приверженности пациентов к лечению, расшифровке этиологии тромбоза, особенно, в молодом возрасте или при атипичной локализации, в рамках семейного консультирования.

Ключевые слова: венозные тромбозмболические осложнения, наследственные тромбофилии, антикоагулянты.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 17 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ³ГБУЗ Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Зотова И. В.* — к.м.н., доцент, кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии; врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-8309-8231, Затеищиков Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии; зав. первичным сосудистым отделением, ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): irinazotova@bk.ru

АТ — антиромбин, АФЛС — антифосфолипидный синдром, ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ПрС — протеин С, ПрS — протеин S, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ТФ — тромбофилия, ТЭЛА — тромбозмболия легочной артерии, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 16.07.2020

Рецензия получена 23.07.2020

Принята к публикации 01.08.2020



Для цитирования: Зотова И. В., Затеищиков Д. А. Наследственная тромбофилия и венозные тромбозмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4024. doi:10.15829/1560-4071-2020-4024

Inherited thrombophilia and venous thromboembolism: testing rules in clinical practice

Zotova I. V.^{1,2}, Zateyshchikov D. A.^{1,3}

Testing for inherited thrombophilia in patients with venous thromboembolism is one of the most common genetic testing options prescribed by clinicians. Despite the large evidence base for the relationship of hereditary hemostasis disorders with the risk of venous thrombosis, most patients should not be tested. Performing tests in the acute phase of thrombosis or during anticoagulant therapy leads to erroneous results. The choice of anticoagulant therapy regimen and its duration are not specified by the presence of hereditary thrombophilia. The test results can be useful for increasing medication adherence of patient, determining the cause of thrombosis, especially at a young age or in atypical localization.

Key words: venous thromboembolism, inherited thrombophilia, anticoagulants.

Relationships and Activities: none.

¹Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; ²City Clinical Hospital № 17, Moscow; ³City Clinical Hospital № 51, Moscow, Russia.

Zotova I. V.* ORCID: 0000-0001-8309-8231, Zateyshchikov D. A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Corresponding author: irinazotova@bk.ru

Received: 16.07.2020 **Revision Received:** 23.07.2020 **Accepted:** 01.08.2020

For citation: Zotova I. V., Zateyshchikov D. A. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism: testing rules in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4024. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4024

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) включают в себя тромбоз глубоких вен (в т.ч. редкие типы тромбозов) и тромбозмболию легочной артерии (ТЭЛА). В патогенезе ВТЭО одну из ведущих ролей отводят нарушениям в системе свертывания крови (наследственным и приобретенным). При этом ВТЭО — полиэтиологическое заболевание и наследственные нарушения гемостаза являются только

одним из звеньев патогенеза. Факт наличия у человека генетической предрасположенности не означает обязательного развития тромботического события в течение жизни. Тесты на наследственную тромбофилию (ТФ) являются самым часто назначаемым клиницистами генетическим исследованием. Назначить тест на наследственную ТФ просто, проблема — что делать с результатом. Наиболее четко позиция

по тестированию сформулирована в клиническом руководстве Stevens SM, et al. (2016) — тестирование на генетическую ТФ не должно выполняться в большинстве ситуаций, должно быть выполнено только тогда, когда полученная информация может изменить лечебную тактику [1]. Далее мы обсудим, какие варианты наследственных нарушений в системе гемостаза целесообразно искать у пациентов с ВТЭО, при помощи каких методов и что делать с полученным результатом.

Классификация ТФ

ТФ — это нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания. Наиболее распространенные, но далеко не все тромбофилические состояния суммированы в таблице 1. В основе классификации ТФ лежит выделение наследственных и приобретенных факторов риска (ФР) тромбоза. Данное разделение является достаточно условным, т.к. множество тромбофилических состояний может иметь двойственную природу. Например, дефицит естественных антикоагулянтов — антитромбина (АТ), протеинов С и S (PrC и PrS), может иметь генетическую причину, а может быть следствием печеночной недостаточности, сепсиса, гемодиализа, химиотерапии и множества других заболеваний. Генетически обусловленные нарушения в системе гемостаза определяют термином “наследственная ТФ”.

Среди наследственных ТФ наиболее изученными являются дефицит АТ, дефицит PrC и PrS, лейден-

ская мутация и мутация G20210A гена протромбина — их объединяют термином “классическая” наследственная ТФ.

Правила тестирования на наследственную ТФ

Зарубежные клинические рекомендации обсуждают целесообразность выявления только пяти “классических” ТФ [1, 2]. В российских рекомендациях по ВТЭО [3] к значимым наследственным ТФ, помимо “классических”, относят повышенный уровень фактора свертывания VIII и гипергомоцистеинемии. При этом эксперты Американской коллегии медицинской генетики и геномики предлагают отказаться от определения полиморфизмов генов фолатного цикла, т.к. крупные метаанализы не подтверждают значимой ассоциации между полиморфизмом этих генов и рисками венозных и артериальных тромбозов [4].

В таблице 2 суммирована информация по диагностическим тестам на “классические” ТФ. Генетические тесты методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) используют для выявления Лейденской мутации и варианта G20210A гена протромбина. Генетический тест может быть выполнен в любое время, независимо от приема любых антикоагулянтных препаратов, наличия у пациента в настоящее время острого тромбоза и различной сопутствующей патологии. Для выявления Лейденской мутации также может использоваться коагулологический метод оценки резистентности к активированному PrC. Коагулологический тест не позволяет исключить ошибки на фоне приема антикоагулянтов,

Таблица 1

Классификация ТФ

Наследственные	Наследственные или приобретенные	Приобретенные
Лейденская мутация гена фактора V	Дефицит антитромбина	Антифосфолипидный синдром
Полиморфизм G20210A гена протромбина	Дефицит протеина С	Миелопролиферативные заболевания
Мутация Radaa гена фактора IX	Дефицит протеина S	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Мутация V617F гена JAK 2	Повышенная активность факторов V, VIII, IX, X, XI,	Онкология
Полиморфизм A1298C гена МТГФР	ИАП-1, АТИФ	Нефротический синдром
Полиморфизм C10034T гена гамма-цепи фибриногена	Дисфибриногенемия	Воспалительные заболевания кишечника
Полиморфизм Leu34Val гена фактора XIII	Дефицит плазминогена	Синдром Бехчета
Полиморфизмы генов	Дефицит ИПТФ	Системная красная волчанка
— эндотелиального рецептора PrC	Уровень фактора Виллебранда	Застойная сердечная недостаточность
— протеина Z	Повышение уровня микровезикул	Дыхательная недостаточность
— ингибитора протеин Z-зависимой протеазы	тромбоцитарного происхождения	Беременность
— тромбомодулина	Повышение уровня микровезикул из	Ожирение
— липопротеина(a)	эндотелиоцитов	Возраст
— ADAMTS13	Повышение уровня микровезикул несущих	Длительная иммобилизация
— Калретикулина	тканевой фактор или аннексин V	Прием эстрогенов, ГКС
— АТИФ		Химиотерапия
— ИПТФ		
— АПФ		
Группа крови (не-0)		

Сокращения: ADAMTS13 — дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондин-1-гомологичным доменом (протеаза, расщепляющая фактор Виллебранда), JAK 2 — Янус-киназа 2 типа, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТИФ — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, ГКС — глюкокортикостероиды, ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, ИПТФ — ингибитор пути тканевого фактора, МТГФР — метилентетрагидрофолат редуктаза, PrC — протеин С.

Таблица 2

Диагностические методы для выявления “классических” наследственных ТФ

Тип тромбофилии	Метод	Возможность оценки в клинических ситуациях (да/нет)					
		Острый тромбоз (3 мес.)	Беременность	НФГ	НМГ	Варфарин	ПОАК
АТ (АГ)	Иммунологический	нет	нет	нет	нет	нет	нет
АТ, (акт.)	Коагулологический	нет	нет	нет	нет	нет	нет
ПрС (АГ)	Иммунологический	?	?	да	да	нет	да
ПрС (акт.)	Коагулологический	?	?	да	да	нет	нет
ПрS (АГ)	Иммунологический	нет	?	да	да	нет	да
ПрS (акт.)	Коагулологический	нет	?	да	да	нет	нет
Лейденская мутация	ПЦР	да	да	да	да	да	да
G20210A ген протромбина	ПЦР	да	да	да	да	да	да

Сокращения: АГ — антиген, акт. — активность, АТ — антитромбин, ПрС — протеин С, ПрS — протеин S, ПЦР — полимеразная цепная реакция, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

в ситуациях острого тромбоза, при беременности, у больных с антифосфолипидным синдромом (АФЛС).

В связи с большим числом описанных вариантов генов ПрС, ПрS и АТ (>200 для каждого), использование ПЦР невозможно, создаются специальные диагностические ДНК-чипы, но пока их использование ограничено. В рутинной практике для диагностики дефицита естественных антикоагулянтов проводят иммунологический (уровень антигена) и/или коагулологический анализ с использованием метода хромогенного субстрата (% активности белка). В остром периоде тромбоза могут отмечаться значительные колебания уровней ПрС, ПрS и АТ, связанные с потреблением этих факторов. Проведение тестирования в этом периоде нецелесообразно, т.к. невозможно адекватно интерпретировать результаты. На результаты тестов существенное влияние оказывает антикоагулянтная терапия. На фоне приема варфарина нецелесообразно выполнение как коагулологических, так и иммунологических тестов (ПрС и ПрS являются витамин-К-зависимыми факторами), терапия гепарином значительно влияет на уровень антитромбина, прием прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) может исказить результаты коагулологических тестов (табл. 2). Как правило, все пациенты после эпизода ВТЭО получают антикоагулянты на протяжении минимум 3 мес. Для снижения количества лабораторных ошибок тестирование на дефицит естественных антикоагулянтов в этот период не проводят.

Исходя из существующих ограничений диагностических тестов, предлагается двухступенчатый алгоритм тестирования пациентов с тромбозами [1]. Первый этап — генетические тесты (Лейденская мутация и полиморфизм G20210A гена протромбина) + тестирование на АФЛС (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и β 2-гликопротеину) — на фоне приема антикоагулянтов. При отрицательных

результатах — отмена антикоагулянтов (варфарин минимум на 2, а лучше на 4 нед., ПОАК — 5 периодов полувыведения с учетом почечной функции) и второй этап — оценка активности/уровней АТ, ПрС и ПрS. Проводить второй этап тестирования запрещено ранее 3 мес. после эпизода тромбоза. При тестировании здоровых лиц соблюдение двухступенчатого алгоритма не требуется, крайне желательно выполнять тестирование до наступления беременности (влияние на уровень ПрS) и до начала приема эстрогенов.

Предполагается, что значительная часть больных с ВТЭО являются носителями других генетических вариантов, не входящих в стандартную панель тестирования “классической” ТФ [5]. Наиболее часто упоминаемые в литературе варианты “неклассических” наследственных ТФ перечислены в таблице 1. Один из ведущих российских экспертов, Момот А. П. (2015), предлагает значительно расширить тестовую панель [6]. Однако расширенный поиск наследственных ТФ, помимо значительных материальных затрат, может поставить перед клиницистом вопрос, не имеющий однозначного ответа в настоящее время, — что делать с результатами? Отсутствуют клинические данные, позволяющие аргументировано принимать решения по использованию антикоагулянтов вне рамок “классических” ТФ.

Внедрение методов полногеномного поиска ассоциаций и секвенирования нового поколения привело к разработке панели, содержащей 55 генетических маркеров, ассоциированных с риском развития венозных тромбозов [7]. Использование генетических тестов позволило значительно снизить стоимость анализа, исключить ограничения, связанные с острым периодом тромбоза/использованием антикоагулянтов. Разработка полигенного индекса риска может значительно расширить клиническую ценность тестирования, но этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таблица 3

Относительный риск развития ВТЭО для различных типов “классической” наследственной ТФ (адаптировано по [10])

Тип тромбофилии	Частота в общей популяции, %	Частота среди больных с ВТЭО, %	Общая популяция	
			ОШ для первого эпизода ВТЭО	ОШ для повторного эпизода ВТЭО
Дефицит АТ	0,02-0,2	1	50	2,5
Дефицит ПрС	0,2-0,4	3	15	2,5
Дефицит ПрS	0,03-0,1	2	10	2,5
Лейденская мутация, гетерозиготы	5	20	7	1,5
Лейденская мутация, гомозиготы	0,02	1,5	80	-
Аллель 20210А гена протромбина, гетерозиготы	2	6	3-4	1,5
Аллель 20210А гена протромбина, гомозиготы	0,02	<1	30	-
Лейденская мутация + аллель 20210А гена протромбина, гетерозиготы	0,01	-	50	2,5

Сокращения: АТ — антитромбин, ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения, ОШ — отношение шансов, ПрС — протеин С, ПрS — протеин S.

Тестирование на наследственную ТФ в клинической практике

Все клинические алгоритмы тестирования замыкаются на “классической” ТФ, определяющей только небольшую часть развившихся тромботических событий.

В многочисленных работах установлен факт повышения риска развития ВТЭО у пациентов с ТФ, но максимальный риск характерен для первого эпизода тромбоза, влияние на риск рецидива ВТЭО на порядок меньше (табл. 3). Подобная закономерность значительно снижает клиническую ценность тестирования [8]. Этим объясняется тот факт, что значимость выявления “классической” ТФ либо приравнивается, либо даже ставится ниже факта выявления отягощенного по тромбозам семейного анамнеза. Например, Colucci G, et al. (2020) рекомендуют оценку тромбофилического статуса с учетом клиники и семейного анамнеза у всех пациентов с ВТЭО, в то время как проведение тестов на наследственную ТФ целесообразно выполнять только в отдельных случаях [9].

Тестирование пациентов с венозными тромбозами на наличие “классической” наследственной ТФ, в большинстве случаев, не влияет на лечебную тактику и не улучшает прогноз заболевания. Например, в исследовании Kozak PM, et al. (2019) выявлен парадоксальный результат — решение врача о проведении теста на наследственную ТФ, но не результат теста, связано с высоким риском рецидива ВТЭО, несмотря на большую вероятность длительной антикоагулянтной терапии [11]. Проанализированы данные по 3590 пациентам с первым эпизодом ВТЭО, тестирование было проведено 747 больным. Среди пациентов, подвергнутых тестированию, риск рецидива ВТЭО был достоверно выше — 46,1% по сравнению с 28,5% ($p < 0,001$), пациенты чаще получали продленную антикоагулянтную терапию (53,9% по сравнению

с 37,1%), разницы по кровотечениям, потребовавших госпитализации, выявлено не было. При этом факт выявления наследственной ТФ не ассоциировался с повышенной частотой рецидивов ВТЭО, длительностью антикоагулянтной терапии, кровотечениям и общей смертностью. В ряде случаев результаты тестирования могут приводить к необоснованному назначению антикоагулянтов, этическим проблемам [12, 13].

Расширение диагностической панели за счет внедрения технологий секвенирования нового поколения потенциально способно изменить существующую ситуацию. Выявляется большое число новых генетических вариантов, ассоциированных с тромботическими и геморрагическими осложнениями, клиническое значение которых требует дальнейшего изучения [14, 15]. Здесь мы не обсуждаем эти данные, т.к. никаких клинических рекомендаций вне рамок “классических” ТФ в настоящее время не существует.

Тестирование в остром периоде ВТЭО в клинической практике

В остром периоде тромбоза (первые 3 мес.) целесообразность тестирования отрицается всеми клиническими рекомендациями. Выбор конкретного антикоагулянта определяется клинической ситуацией и не зависит от наличия наследственной ТФ — рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению ТЭЛА 2019 [2]. Признается целесообразность тестирования только на АФЛС, т.к. результат повлияет на выбор препарата. В исследовании TRAPS ривароксабан уступал варфарину у пациентов с АФЛС (исследование завершено досрочно после включения 120 больных) [16]. Европейские [2] и британские [17] рекомендации запрещают использование ПОАК у больных с АФЛС. В настоящее время отсутствуют данные исследований по сравнительной эффективности ПОАК и варфарина для

Таблица 4

**Оценка риска рецидива у больных с венозными тромбозами
в типичной локализации (адаптировано из рекомендаций ESC, 2019 [2])**

Риск рецидива	ФР, спровоцировавшие эпизод ВТЭО	Примеры
Низкий (<3%/г)	ВТЭ, спровоцированные сильными обратимыми ФР	Хирургические операции под общей анестезией >30 мин Постельный режим в стационаре ≥3 дней (острые заболевания или обострение хронических) Травма с переломом костей
Промежуточный (3-8%/г)	ВТЭО, спровоцированные промежуточными ФР Не выявлено ФР	Хирургические операции под общей анестезией <30 мин Постельный режим в стационаре <3 дней (острые заболевания или обострение хронических) Прием эстрогенсодержащих препаратов Беременность/послеродовый период Постельный режим вне стационара ≥3 дней в связи с острым заболеванием Травма нижних конечностей (без перелома) с ограничением подвижности ≥3 дней Аутоиммунные заболевания в острой фазе Воспалительные заболевания кишечника
Высокий (>8%/г)		Активный рак АФЛС Эпизод ВТЭ в анамнезе (не связанный с сильными обратимыми ФР)

Сокращения: АФЛС — антифосфолипидный синдром, ВТЭ — венозная тромбоземболия, ВТЭО — венозные тромбоземболические осложнения, г — год, ФР — фактор риска.

лечения ВТЭО у пациентов с “классическими” наследственными ТФ. Опубликованные единичные клинические наблюдения демонстрируют противоречивые результаты [18-23]. Несмотря на отсутствие доказательной базы, эксперты не рекомендуют ограничивать использование ПОАК у лиц с наследственными ТФ [24]. Аргументируется это следующим образом — “классические” ТФ относительно широко распространены, предположительно 2-4% больных, включенных в клинические исследования по ПОАК, могли иметь ТФ. При значимой резистентности к активированному ПрС (гомозиготное носительство Лейденской мутации) или при дефиците ПрС и ПрS (витамин-К-зависимых антикоагулянтов), предполагается, что использование ПОАК может быть более безопасным, чем варфарина. Крайне редкое, но очень опасное осложнение — варфаринный некроз кожи — развивается в начале приема препарата, обусловлено массивными тромбозами в ответ на снижение уровня естественных витамин-К-зависимых антикоагулянтов.

Тестирование через 3 месяца после эпизода ВТЭО

Показаниями к тестированию в этом периоде могут быть следующие причины — обоснование продолженной антикоагулянтной терапии, поиск этиологических факторов развития тромбоза, семейное генетическое консультирование.

Тестирование для обоснования продолженной антикоагулянтной терапии

Определяющим фактором продолжительности терапии является оценка риска рецидива (табл. 4). Низкий риск рецидива характерен для “спровоцированных” эпизодов ВТЭО, вызванных сильными обратимыми факторами.

ВТЭО, спровоцированные сильными обратимыми ФР — частота рецидивов не отличается у лиц с и без наследственной тромбофилии [25, 26]. После эпизода спровоцированной ВТЭО — антикоагулянты назначаются на 3 мес. (6 мес. при проксимальном тромбозе глубоких вен), даже если выявлена тромбофилия — британские рекомендации 2020 [17], рекомендации ESC, 2019 [2], рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (ACCP) от 2016 [27], российские рекомендации по ВТЭО от 2015 [3]. Эксперты выступают ПРОТИВ тестирования на ТФ больных любого возраста, т.к. это приводит к необоснованному продлению антикоагулянтной терапии и повышению геморрагического риска.

ВТЭО неспровоцированные/спровоцированные промежуточными ФР. Наличие дефицита ПрС или ПрS, АТ, гомозиготы по Лейдену или протромбину — кандидаты для терапии неопределенной продолжительности после первого эпизода ВТЭО не связанного с большим обратимым ФР (рекомендации ESC, 2019 [2]). В российском документе по ВТЭ от 2015 [3] дана такая же рекомендация, за исключением разделения по гомо- и гетерозиготному носительству.

Тем не менее, рутинное тестирование на наследственную ТФ нецелесообразно. Всем пациентам, независимо от результатов тестирования на ТФ, с неспровоцированным/спровоцированным промежуточным эпизодом ВТЭО и низким/умеренным геморрагическим риском должен быть назначен продолженный прием антикоагулянтов, при высоком геморрагическом риске — ограничится 3-месячным курсом (ESC 2019 [2], ACCP 2016 [27]).

Тестирование на ТФ может быть рекомендовано в отдельных случаях, когда пациент с низким/уме-

ренным геморрагическим риском желает прекратить прием антикоагулянтов, для повышения приверженности к лечению [17]. Отрицательный результат тестирования на ТФ не должен быть поводом отменить антикоагулянты у больных без высокого геморрагического риска.

Таким образом, тестирование на наследственную ТФ не следует проводить для определения показаний к продленной антикоагулянтной терапии, длительность определяется клинической ситуацией. Положительный результат теста может использоваться для повышения приверженности пациента к назначенному лечению.

Поиск этиологических факторов ВТЭО

Рекомендуется тестирование у молодых больных (в возрасте до 50 лет), особенно, в случаях, когда не удалось найти факторы, непосредственно спровоцировавшие тромбоз [2]. Эксперты выступают однозначно против тестирования с “этиологической” целью у лиц старше 60 лет [9].

Тестирование в рамках семейного генетического консультирования

“Классические” наследственные ТФ существенно повышают риск развития первого эпизода ВТЭО, особенно, в провоцирующих ситуациях — беременность, прием эстрогенов и пр. Семейное консультирование обязательно во всех случаях неспровоцированных ВТЭО, развившихся до 50 лет, при этом рутинное тестирование на ТФ родственников первой линии признается нецелесообразным [17].

Connors JM (2017) рекомендует рассмотреть возможность тестирования на наследственную ТФ пациентов с ВТЭО (неспровоцированными или вызванными слабыми провоцирующими факторами) при наличии в семье женщин детородного возраста (первая линия родства) [28]. Нам представляется логичным тестировать в таких ситуациях не пациента, а его родственников.

Тестирование больных с редкими типами венозных тромбозов

Правила тестирования представлены в рекомендациях Британского Комитета по разработке стан-

дартов в гематологии (BCSH) от 2012г [29]. В большинстве случаев рутинное тестирование не рекомендуется, т.к. отсутствуют клинические данные по необходимости коррекции антитромботической терапии в случае выявления наследственной ТФ. После первого эпизода тромбоза центрального венозного синуса — целесообразность тестирования не доказана, но может быть обсуждена продленная терапия при выявлении дефицита АТ, ПрС и ПрS. Частые причины тромбоза абдоминальных вен — цирроз, миелопролиферативные заболевания, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, мутации в гене янускиназы 2 типа, целесообразность тестирования на наследственную ТВ не определена. Тромбоз вен верхних конечностей, вен сетчатки, венозные тромбозы в мочеполовой системе — не рекомендуется тестирование. Connors JM (2017) рекомендует рассмотреть возможность тестирования на наследственную ТФ в случаях тромбоза центрального венозного синуса и абдоминальных вен [28].

Заключение

Таким образом, тестирование на “классическую” наследственную ТФ у пациентов с ВТЭО не должно выполняться в большинстве ситуаций. В первые 3 мес. возможно выполнение только генетических тестов, оценка ПрС, ПрS и АТ — после отмены антикоагулянтов. Тестирование не используется для выбора антикоагулянта и решения вопроса о продолжительности терапии, не должно проводиться больным с ВТЭО, спровоцированными сильными обратимыми ФР. В остальных случаях может использоваться для повышения приверженности пациента в случае отказа от антикоагулянтной терапии, для выявления причины ВТЭО у молодых больных и в рамках семейного генетического консультирования. Клиническая целесообразность тестирования вне рамок “классической” наследственной ТФ требует дальнейшего изучения.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):154-64. doi:10.1007/s11239-015-1316-1.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
3. Bockiria LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology*. 2015;4(2):1-52. (In Russ.) Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;4(2):1-52.
4. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med*. 2013;15(2):153-56. doi:10.1038/gim.2012.165.
5. Zöller B, Li X, Ohlsson H, et al. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool. *Thromb Haemost*. 2015;114(5):890-900. doi:10.1160/TH15-04-0306.
6. Momot AP. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;2(1):36-48. (In Russ.) Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(1):36-48. doi:10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
7. Lee EJ, Dykas DJ, Leavitt AD, et al. Whole-exome sequencing in evaluation of patients with venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2017;1(16):1224-37. doi:10.1182/bloodadvances.2017005249.
8. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:150-5. doi:10.1182/asheducation-2011.1.150.
9. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):618-29. doi:10.1007/s11239-020-02090-y.

10. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost.* 2015;114(5):885-9. doi:10.1160/TH15-02-0141.
11. Kozak PM, Xu M, Farber-Eger E, et al. Discretionary Thrombophilia Test Acquisition and Outcomes in Patients With Venous Thromboembolism in a Real-World Clinical Setting. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(22):e013395. doi:10.1161/JAHA.119.013395.
12. Favaloro EJ. The futility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(4):499-503. doi:10.1515/cclm-2013-0560.
13. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):1-9. doi:10.1182/asheducation-2016.11.
14. Downes K, Megy K, Duarte D, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood.* 2019;134(23):2082-91. doi:10.1182/blood.2018891192.
15. Trégouët DA, Morange PE. What is currently known about the genetics of venous thromboembolism at the dawn of next generation sequencing technologies. *Br J Haematol.* 2018;180(3):335-45. doi:10.1111/bjh.15004.
16. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-71. doi:10.1182/blood-2018-04-848333.
17. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Mar 26. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>
18. Cook RM, Rondina MT, Horton DJ. Rivaroxaban for the Long-term Treatment of Spontaneous Ovarian Vein Thrombosis Caused by Factor V Leiden Homozygosity. *Ann Pharmacother.* 2014;48(8):1055-60. doi:10.1177/1060028014533304.
19. Jehangir W, Enakuua S, Udezi V, et al. Treatment for Factor V Leiden, Stuck Between a Rock and a Hard Place: A Case Report and Review of Literature. *Journal of Hematology.* 2014;3(2):43-5. doi:10.14740/jh149w.
20. Hermans C, Eeckhoudt S, Lambert C. Dabigatran etexilate (Pradaxa®) for preventing warfarin-induced skin necrosis in a patient with severe protein C deficiency. *Thromb Haemost.* 2012;107(6):1189-91. doi:10.1160/TH11-11-0788.
21. Martinelli I, Bucciarelli P, Artoni A, et al. Anticoagulant treatment with rivaroxaban in severe protein S deficiency. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1435-e1439. doi:10.1542/peds.2013-1156.
22. Wypasek E, Potaczek DP, Alhenc-Gelas M, et al. PROS1 mutations associated with protein S deficiency in Polish patients with residual vein obstruction on rivaroxaban therapy. *Thromb Res.* 2014;134(1):199-201. doi:10.1016/j.thromres.2014.01.023.
23. Tässies D, García de Frutos P. Protein S deficiency and novel oral anticoagulants: an intriguing case. *Thromb Res.* 2014;134(1):1-2. doi:10.1016/j.thromres.2014.03.008.
24. Bertolotti L, Benhamou Y, Béjot Y, et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. *Blood Rev.* 2018;32(4):272-9. doi:10.1016/j.blre.2018.01.002.
25. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003;362(9383):523-6. doi:10.1016/S0140-6736(03)14111-6.
26. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005;293(19):2352-61. doi:10.1001/jama.293.19.2352.
27. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published correction appears in *Chest.* 2016 Oct;150(4):988]. *Chest.* 2016;149(2):315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026.
28. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1177-87. doi:10.1056/NEJMra1700365.
29. Tait C, Baglin T, Watson H, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol.* 2012;159(1):28-38. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09249.x.