



# **Мутация FV Лейден – реальные риски в акушерской практике**



**Беломестнов С.Р., Куликов А.В., Жилин А.В.  
Областная детская клиническая больница №1  
Екатеринбург**

# СЛУЧАЙ I

Анафилактоидный синдром беременных в результате отслойки нормально расположенной плаценты, возникшей на фоне дискоординированной родовой деятельности. Массивное кровотечение. Гистерэктомия.

Судебный иск (поддержан экспертом акушером-гинекологом) основание – FV-мутация является фактором нарушения гемостаза, способствующим повышенной кровопотере.

# СЛУЧАЙ II

Нефатальная ТЭЛА в послеродовом периоде.

Учитывая FV-мутацию с целью профилактики кровотечения введена транексамовая кислота при допустимой кровопотере в родах.

# СЛУЧАЙ III

Нефатальная ТЭЛА. Самопроизвольный аборт в I триместре. Венозный тромбоз нижних конечностей.

Иск на возмещение финансовых средств – гепариноиды, лабораторное обследование. Отсутствие профилактики венозных осложнений.

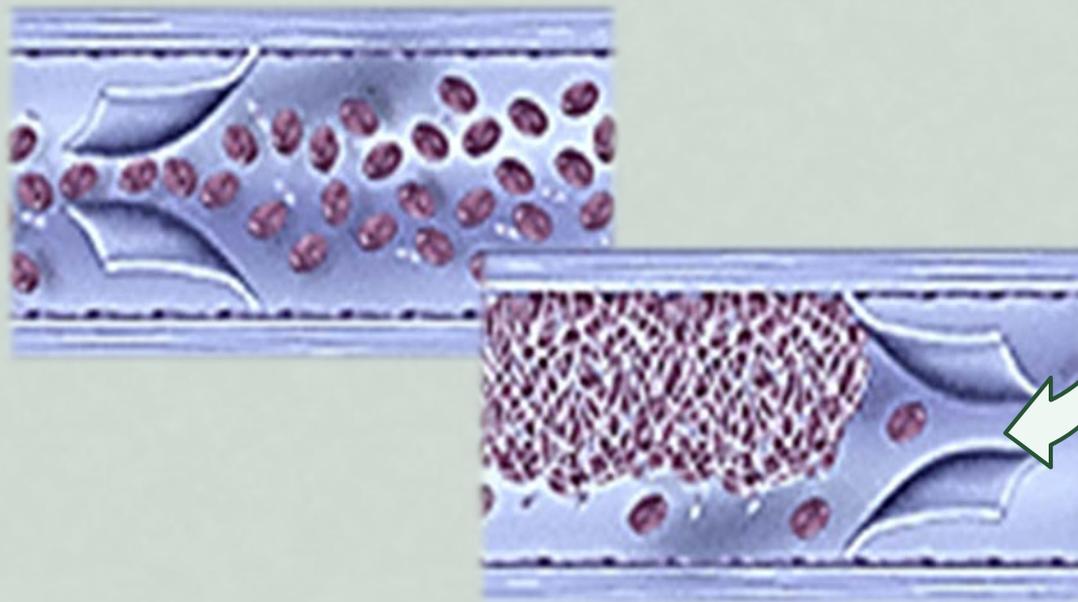
# СРЕДНЕВЕКОВАЯ ПРАКТИКА



Извлечение камня безумия (1475-1480 г) Иероним Босх

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ

Тромбофилия – преморбидное состояние, характеризующееся патологически повышенной готовностью системы гемостаза к инициации внутрисосудистого свертывания в ответ на действие провоцирующих факторов



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ

Наследственные тромбофилии – группа генотипических состояний, фенотипически реализующихся уменьшением эффективности естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеина С, протеина S), повышением коагуляционного потенциала крови и, при наличии других провоцирующих факторов, способных привести к развитию локальных и системных венозных тромбозов.

# НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

ICD-10

The International  
Statistical  
Classification  
of Diseases and  
Health Related  
Problems

D68.5

Primary Thrombophilia

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION  
Pan-American Sanitary Office, Regional Office of  
THE WORLD HEALTH ORGANIZATION

1. Дефицит антитромбина III
2. Дефицит протеина С
3. Дефицит протеина S
4. Резистентность к активированному протеину С
5. Мутация гена протромбина

# НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

Расширенное исследование  
генов системы гемостаза

# НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

## Расширенное исследование генов системы гемостаза

1. [F2 c.\\*97G>A](#) (20210 G>A; rs1799963)
2. [F5 c.1601G>A](#) (Arg534Gln; 1691 G>A; rs6025)
3. [MTHFR c.665C>T](#) (Ala222Val; 677 C>T; rs1801133)
4. [MTHFR c.1286A>C](#) (Glu429Ala; 1298 A>C; rs1801131)
5. [MTR c.2756A>G](#) (Asp919Gly; rs1805087)
6. [MTRR c.66A>G](#) (Ile22Met; rs1801394)
7. [F13 c.103G>T](#) (I63T; rs5985)
8. [FGB c.-467G>A](#) (-455 G>A; rs1800790)
9. [ITGA2 c.759C>T](#) (Phe253Phe, 807 C>T; rs1126643)
10. [ITGB3 c.176T>C](#) (Leu59Pro; 1565 T>C; rs5918)
11. [F7 c.1238G>A](#) (Arg353Gln; 10976 G>A; rs6046)
12. [PAI-1 \(SERPINE1\) -675 5G>4G](#) (rs1799889).

# НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

Расширенное исследование генов системы гемостаза



1. [F2 c.\\*97G>A](#) (20210 G>A; rs1799963)
2. [F5 c.1601G>A](#) (Arg534Gln; 1691 G>A; rs6025)
3. [MTHFR c.665C>T](#) (Ala222Val; 677 C>T; rs1801133)
4. [MTHFR c.1286A>C](#) (Glu429Ala; 1298 A>C; rs1801131)
5. [MTR c.2756A>G](#) (Asp919Gly; rs1805087)
6. [MTRR c.66A>G](#) (Ile22Met; rs1801394)
7. [F13 c.103G>T](#) (I63T; rs5985)
8. [FGB c.-467G>A](#) (-455 G>A; rs1800790)
9. [ITGA2 c.759C>T](#) (Phe253Phe, 807 C>T; rs1126643)
10. [ITGB3 c.176T>C](#) (Leu59Pro; 1565 T>C; rs5918)
11. [F7 c.1238G>A](#) (Arg353Gln; 10976 G>A; rs6046)
12. [PAI-1 \(SERPINE1\) -675 5G>4G](#) (rs1799889).

# НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

Расширенное исследование  
генов системы гемостаза

13000 рублей



1. [F2 c.\\*97G>A](#) (20210 G>A; rs1799963)
2. [F5 c.1601G>A](#) (Arg534Gln; 1691 G>A; rs6025)
3. [MTHFR c.665C>T](#) (Ala222Val; 677 C>T; rs1801133)
4. [MTHFR c.1286A>C](#) (Glu429Ala; 1298 A>C; rs1801131)
5. [MTR c.2756A>G](#) (Asp919Gly; rs1805087)
6. [MTRR c.66A>G](#) (Ile22Met; rs1801394)
7. [F13 c.103G>T](#) (I63T; rs5985)
8. [FGB c.-467G>A](#) (-455 G>A; rs1800790)
9. [ITGA2 c.759C>T](#) (Phe253Phe, 807 C>T; rs1126643)
10. [ITGB3 c.176T>C](#) (Leu59Pro; 1565 T>C; rs5918)
11. [F7 c.1238G>A](#) (Arg353Gln; 10976 G>A; rs6046)
12. [PAI-1 \(SERPINE1\) -675 5G>4G](#) (rs1799889).

## Testing for thrombophilia: clinical update

Neil Graham, Hunaid Rashid. Br J Gen Pract. 2014 Feb; 64(619): e120–e122.

### **ВЫВОД:**

**Повышение доступности тестов на тромбофилии, в частности, на наследственные, привело к ненадлежащему их использованию.**

# ЭВОЛЮЦИЯ - МАРШ К ТРОМБОЗУ

A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis. Zivelin A, Griffin JH, Xu X, et al. Blood 1997;89:397-402



# МУТАЦИЯ FV ЛЕЙДЕН: ПРОТЕКТОРНАЯ ИЛИ ФАТАЛЬНАЯ?

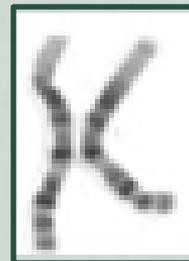


# КТО ТЫ, Д-Р ЛЕЙДЕН?...



Он же Гоша, он же Жора ...

- ✓ Наследственная резистентность к активированному протеину С
- ✓ Мутация гена V фактора свертываемости
- ✓ Мутация FV Лейден

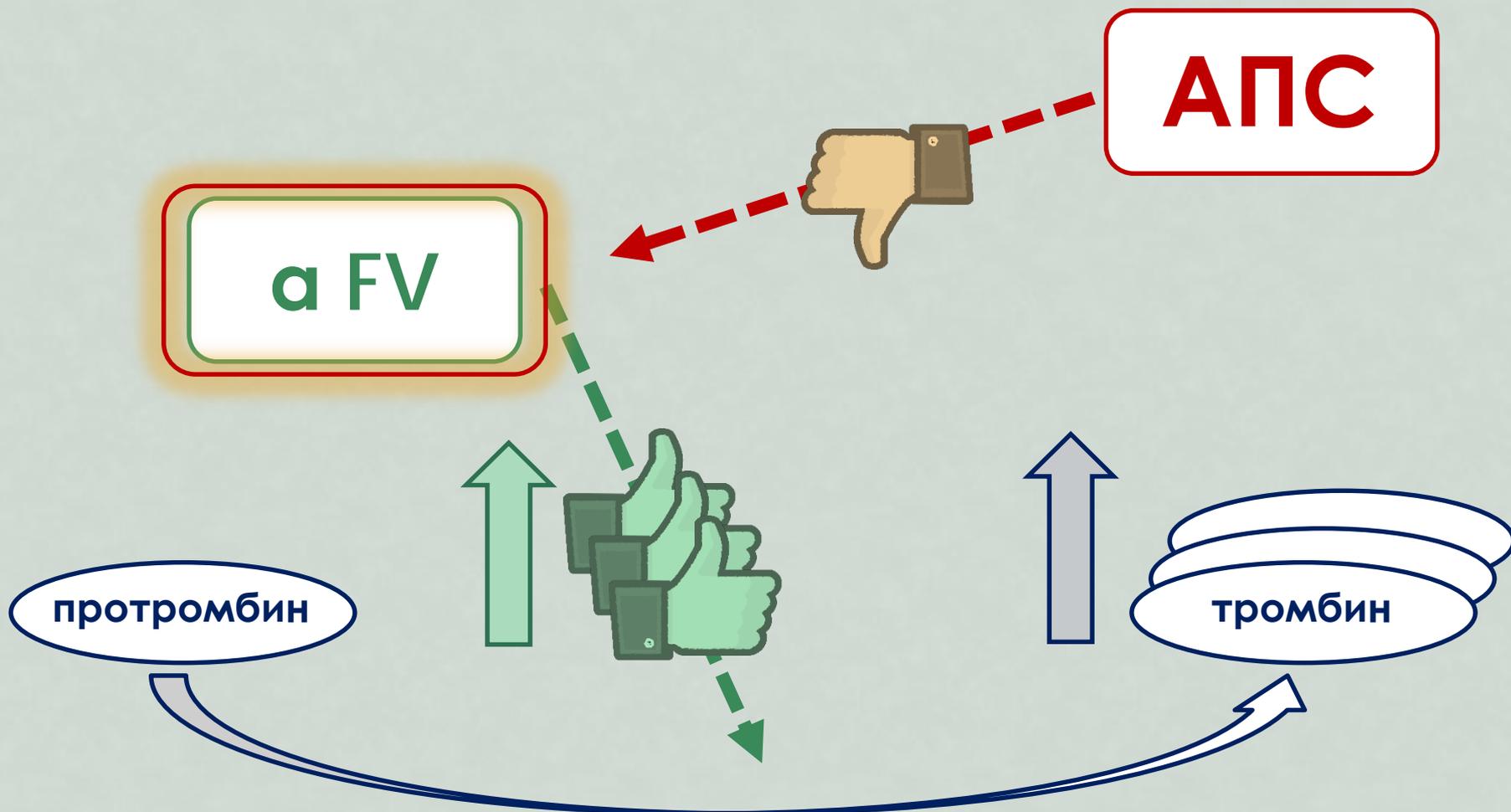


[G1691A(Arg506Gln)]

# РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АКТИВИРОВАННОМУ ПРОТЕИНУ С

- Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW et al. N Engl J Med 2000;342:374-80
- Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:243-59
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: [American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines](#). Chest 2012;141: 691–736
- Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. J Thromb Haemost 2005;3:949-54

# РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АКТИВИРОВАННОМУ ПРОТЕИНУ С



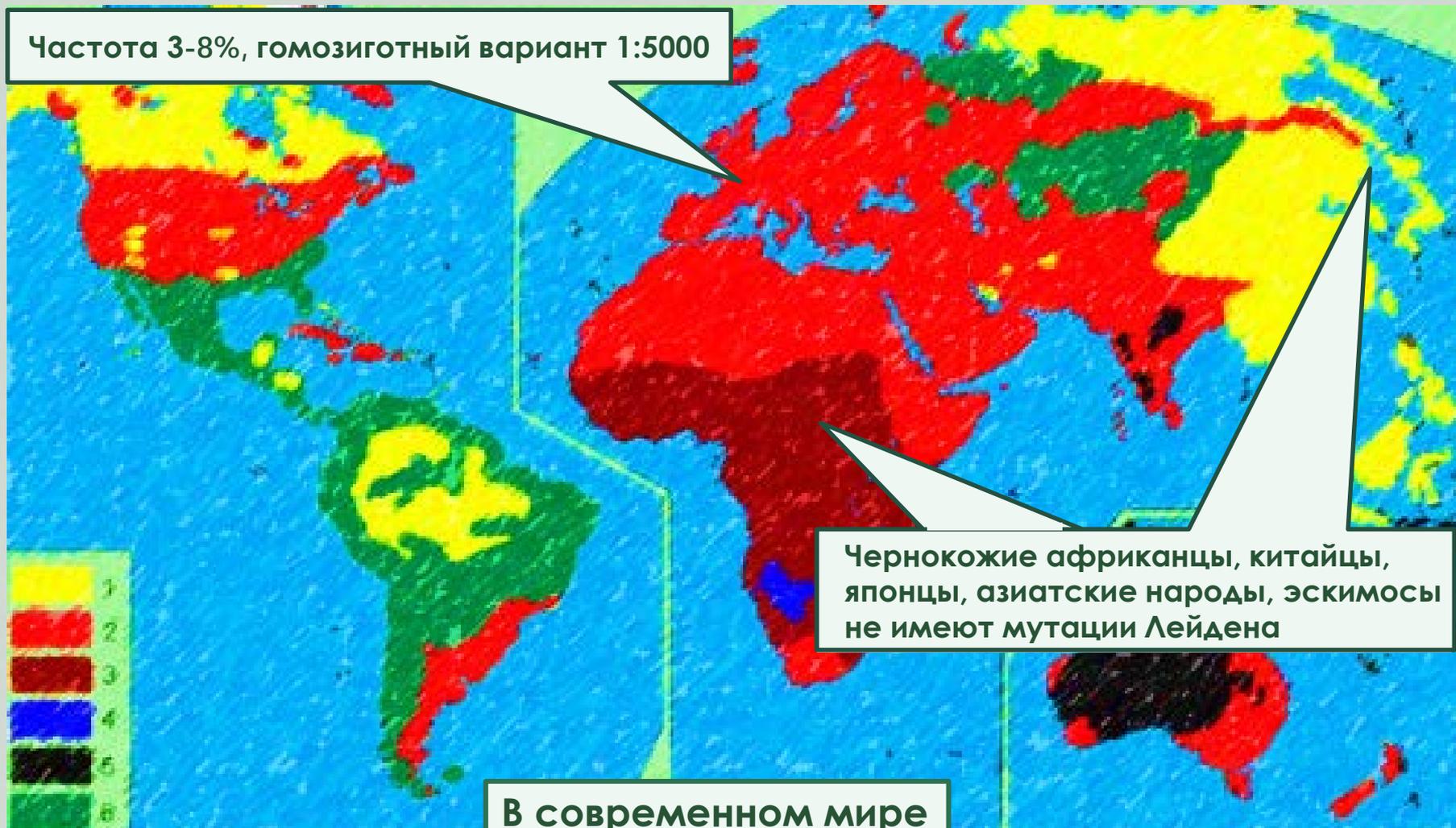
# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИИ FV ЛЕЙДЕН



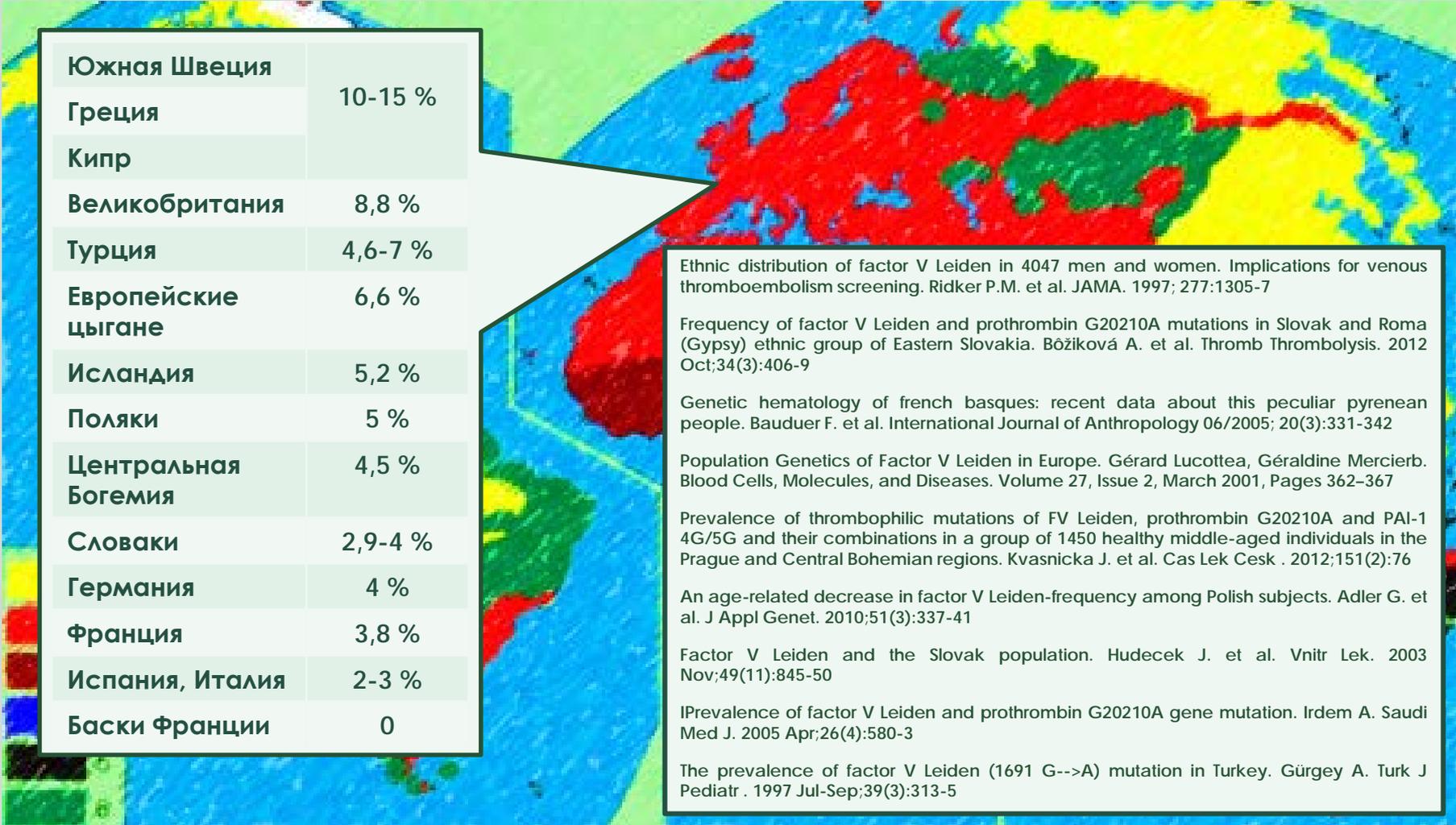
34 тыс. лет до Р.Х. – Эпоха Великих географических открытий

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИИ FV ЛЕЙДЕН

Частота 3-8%, гомозиготный вариант 1:5000



# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИИ FV ЛЕЙДЕН



Южная Швеция	10-15 %
Греция	10-15 %
Кипр	10-15 %
Великобритания	8,8 %
Турция	4,6-7 %
Европейские цыгане	6,6 %
Исландия	5,2 %
Поляки	5 %
Центральная Богемия	4,5 %
Словаки	2,9-4 %
Германия	4 %
Франция	3,8 %
Испания, Италия	2-3 %
Баски Франции	0

Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. Ridker P.M. et al. JAMA. 1997; 277:1305-7

Frequency of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Slovak and Roma (Gypsy) ethnic group of Eastern Slovakia. Bžiková A. et al. Thromb Thrombolysis. 2012 Oct;34(3):406-9

Genetic hematology of french basques: recent data about this peculiar pyrenean people. Bauduer F. et al. International Journal of Anthropology 06/2005; 20(3):331-342

Population Genetics of Factor V Leiden in Europe. Gérard Lucottea, Géraldine Mercierb. Blood Cells, Molecules, and Diseases. Volume 27, Issue 2, March 2001, Pages 362-367

Prevalence of thrombophilic mutations of FV Leiden, prothrombin G20210A and PAI-1 4G/5G and their combinations in a group of 1450 healthy middle-aged individuals in the Prague and Central Bohemian regions. Kvasnicka J. et al. Cas Lek Cesk . 2012;151(2):76

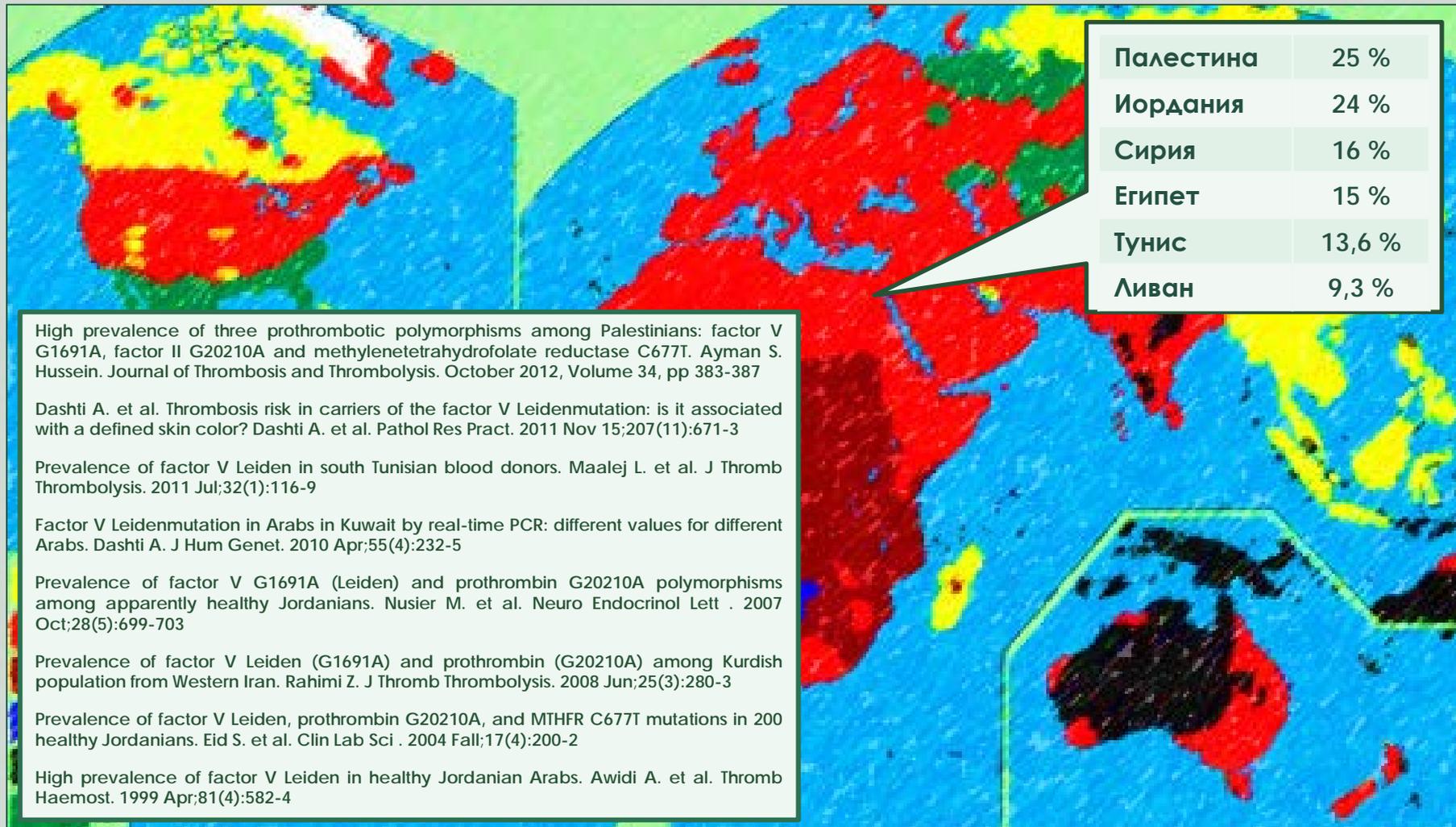
An age-related decrease in factor V Leiden-frequency among Polish subjects. Adler G. et al. J Appl Genet. 2010;51(3):337-41

Factor V Leiden and the Slovak population. Hudecek J. et al. Vnitr Lek. 2003 Nov;49(11):845-50

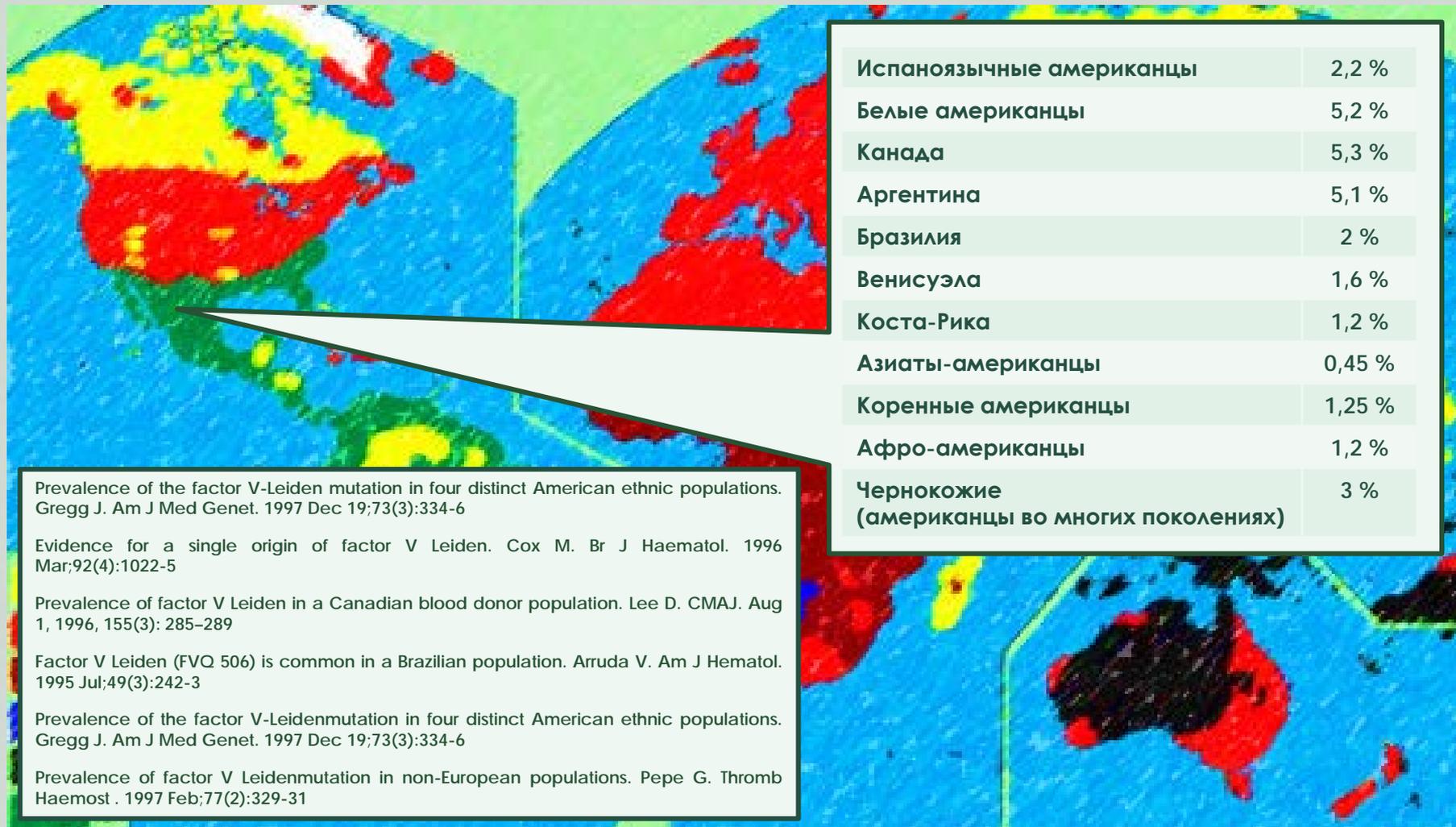
Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A gene mutation. Irdem A. Saudi Med J. 2005 Apr;26(4):580-3

The prevalence of factor V Leiden (1691 G-->A) mutation in Turkey. Gürgey A. Turk J Pediatr . 1997 Jul-Sep;39(3):313-5

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИИ FV ЛЕЙДЕН



# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИИ FV ЛЕЙДЕН



# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИИ FV ЛЕЙДЕН

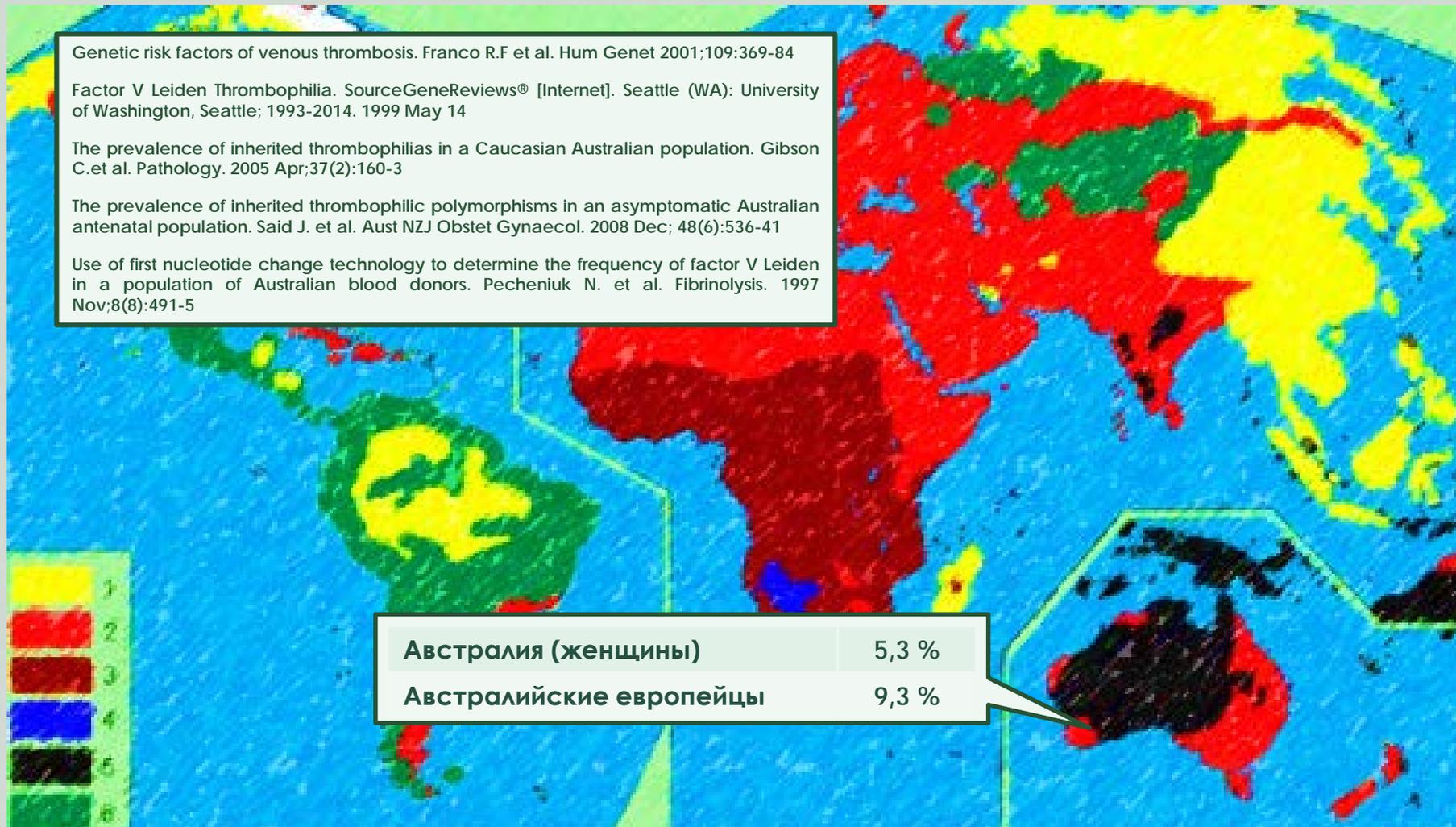
Genetic risk factors of venous thrombosis. Franco R.F et al. Hum Genet 2001;109:369-84

Factor V Leiden Thrombophilia. SourceGeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. 1999 May 14

The prevalence of inherited thrombophilias in a Caucasian Australian population. Gibson C. et al. Pathology. 2005 Apr;37(2):160-3

The prevalence of inherited thrombophilic polymorphisms in an asymptomatic Australian antenatal population. Said J. et al. Aust NZJ Obstet Gynaecol. 2008 Dec; 48(6):536-41

Use of first nucleotide change technology to determine the frequency of factor V Leiden in a population of Australian blood donors. Pecheniuk N. et al. Fibrinolysis. 1997 Nov;8(8):491-5



# ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (2011-2013)



**n = 1603**

**FV 2,93%**

**FII 2,18%**

# КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Прочная связь с венозным тромбозом.

Артериальный тромбоз не характерен.

Риски увеличиваются:

- **ГОМОЗИГОТНЫЙ ВИД МУТАЦИИ**
- **сочетание с другими генетическими тромбофилиями**
- **сочетание с приобретенными тромбофилиями (наличие АФС, гипергомоцистеинемия, злокачественные новообразования)**
- **ситуационные факторы риска: длительная иммобилизация, путешествия, центральные венозные катетеры, беременность, использование оральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия (эстрогены), преклонный возраст, хирургические вмешательства**
- **личный и семейный тромбофильный анамнез**

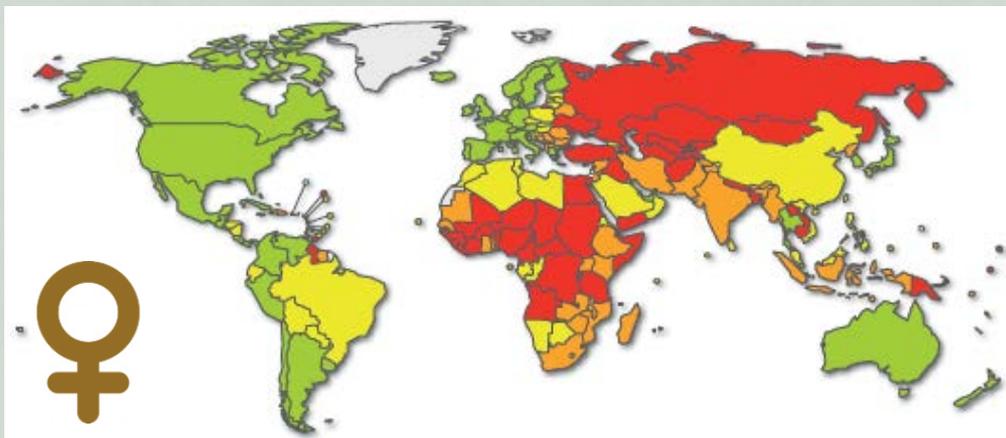
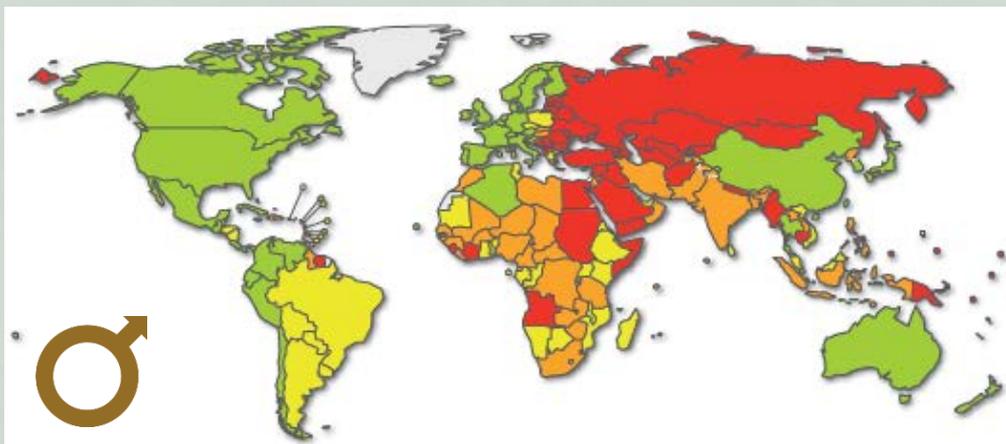


Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. Zoller B., Dahlback B. Lancet. 1994 Jun; 343:1536-8

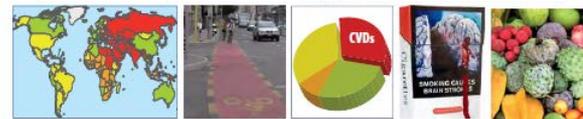
# МУТАЦИЯ FV ЛЕЙДЕН: ПРОТЕКТОРНАЯ ИЛИ ФАТАЛЬНАЯ?



# БРЕМЯ ССЗ В МИРЕ (НА 100 ТЫС)



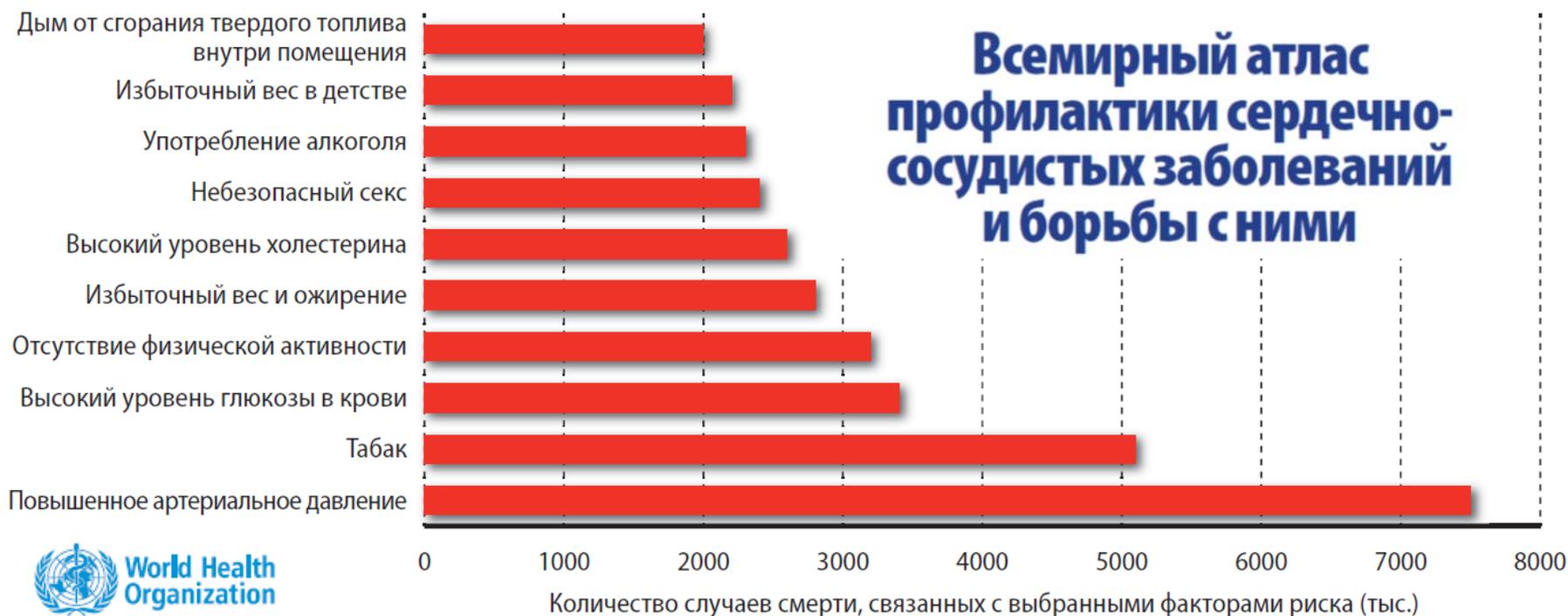
## Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними



Опубликовано Всемирной организацией здравоохранения совместно с Всемирной федерацией сердца и Всемирной организацией по борьбе с инсультом

# ТРОМБОФИЛЬНЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

Рисунок 29 Распределение по степени важности 10 выбранных факторов риска, приводящих к смерти (2).



# БЕРЕМЕННОСТЬ И НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

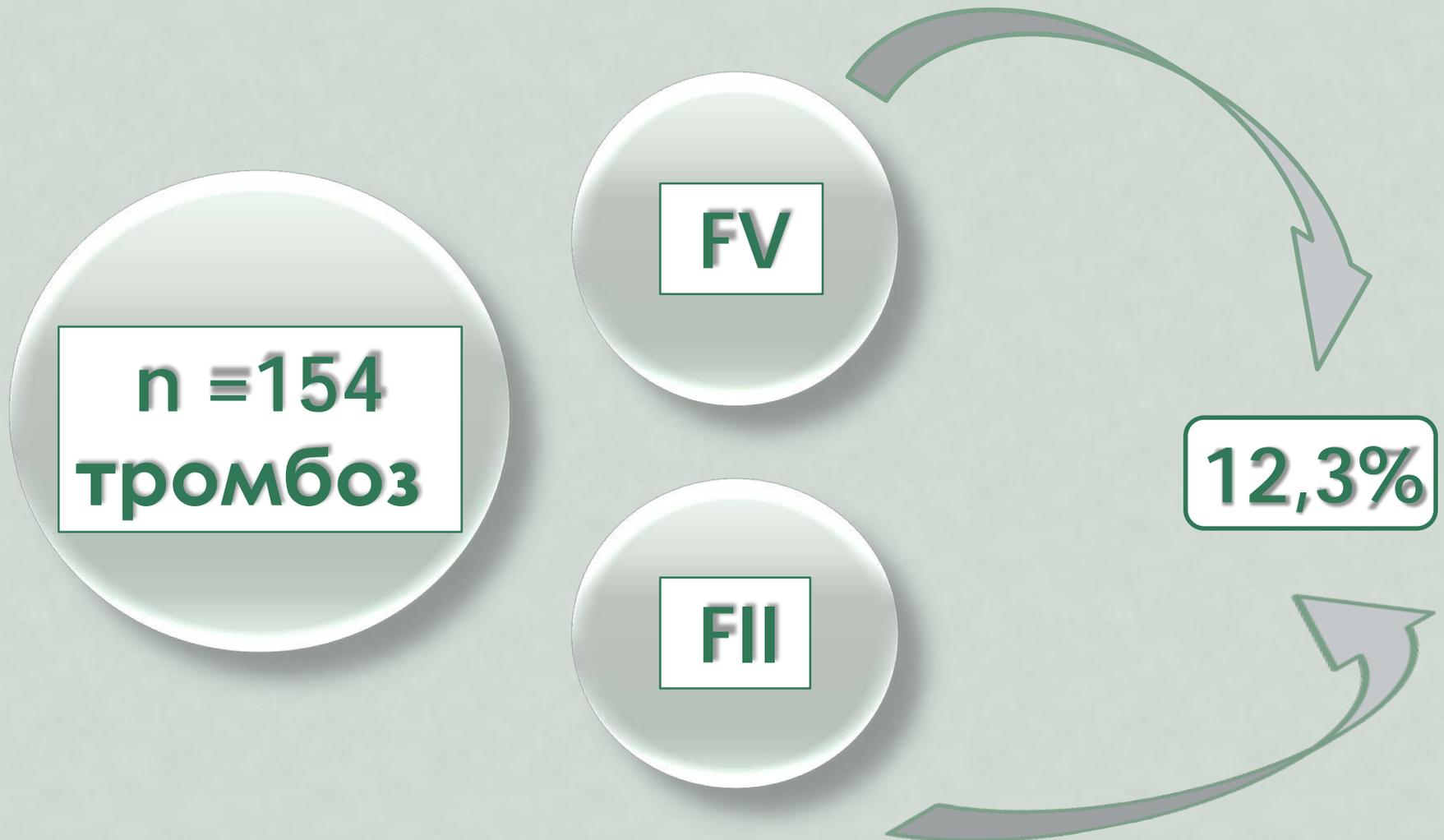
1. До 40% беременных с ТЭЛА гетерозиготны по фактору V Лейден
2. Риск ТЭЛА у гетерозиготы  
без личной и семейной истории – не более 5-12 %  
не имеющих личную, но имеющую семейную историю до 15 %  
имеющие личную историю – 10%
3. Риск ТЭЛА у гомозиготы  
без личной истории ТЭЛА или имеющих семейную историю – 1-2%  
с личной историей тромбоза – 17%

Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med 2000;342:374–80.

Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:243–59.

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. American College of Chest Physicians. Chest 2012;141(suppl):e691S–736S.

# БЕРЕМЕННОСТЬ И НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ



# ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНОЙ ПЕЧАТИ ...

## Diagnosis and management of heritable thrombophilias

P. MacCallum, D. Keeling  
BMJ Published 17 July 2014



- ✓ Исследования связи (случай-контроль) синдрома потери беременности, преэклампсии наследственных тромбофилий дали различные результаты.
- ✓ Мета-анализ проспективных исследований дал только ограниченную ассоциацию наследственных тромбофилий и осложнений беременности.
- ✓ Рандомизированные испытания показали отсутствие пользы НМГ в повышении живорождений у женщин с привычным невынашиванием и наследственной тромбофилией.
- ✓ Результаты североамериканских исследований не свидетельствуют против использования антитромботических препаратов у женщин с наследственной тромбофилией и осложненной беременностью в анамнезе.
- ✓ Несмотря на результаты некоторых исследований, остается неясным значение назначения НМГ для профилактики осложнений беременности и проведения обследования на наследственные тромбофилии.

## Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

<http://journal.publications.chestnet.org/> on 01/04/2015

Shannon M. Bates, Ian A. Greer

- ✓ Результаты изучения взаимосвязи тромбофилии и осложнений беременности серьезно различаются.
- ✓ Убедительных данных не получено.
- ✓ Эффективность скрининга на тромбофилии и проведение профилактических мероприятий у женщин с тромбофилией остается неопределенной.

## Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia

T. Baglin, E. Gray, M. Greaves  
British Journal of Haematology, 2011



- ✓ Существуют исследования, указывающие на связь наследственной тромбофилии и патологии беременности (потеря беременности, преэклампсия, задержка роста плода).
- ✓ Лечебные мероприятия должны быть определены клиническими симптомами, а не на основании лабораторного тестирования.
- ✓ Решение о применении НМГ не должно основываться на результатах тестирования на наследственные тромбофилии.

Guideline, Sep 2011 (2014)

Inherited thrombophilias in pregnancy

Guideline, May 2015

Early pregnancy loss



- ✓ Тестирование женщин с привычной потерей беременности, отслойкой плаценты не рекомендуется, поскольку неясно, снижает ли прием антикоагулянтов риск повторения.
- ✓ Существует недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать скрининг или лечение тромбофилии у женщин с предыдущей внутриутробной задержкой развития плода (ЗВУР) или преэклампсией.

# МНЕНИЕ ОБЩЕСТВА

В феврале 2014 года Maternal-Fetal Medicine (SMFM) опубликовал список из 5 процедур, которые не следует проводить акушерам-гинекологам.

В числе первых названо обследование беременных женщин, имевших в анамнезе перинатальные потери, ЗВУР плода, ПОНРП, преэклампсию на наличие наследственных тромбофилий.

Обоснование:

нет достаточной доказательной базы, подтверждающей связь между наследственными тромбофилиями и неблагоприятными исходами беременности.



THE AMERICAN COLLEGE OF  
OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS

Office of Communications  
tel: 202-484-3321  
communications@acog.org  
www.acog.org



Society for Maternal-Fetal Medicine

# КАК ПОСТУПАТЬ?

- ✓ При отсутствии клиники, личного и семейного анамнеза обследование на наличие мутации FV не целесообразно.
- ✓ Скрининг не целесообразен.
- ✓ Перечень наследственных тромбофилий не исчерпывается мутацией FV Лейден.
- ✓ Лечебные мероприятия у беременной с выявленной мутацией преследуют основную цель – профилактику тромботических и тромбэмболических осложнений.
- ✓ Объем лечебных мероприятий должен соответствовать протоколам профилактики тромбоза и ТЭЛА.
- ✓ Рекомендации должны затрагивать образ жизни и распространяться на всю жизнь.

# ПРИВЫЧНАЯ ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association

Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Arch Gynecol Obstet. 2015 Mar;291(3):671-9.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ:**

**Девять исследований соответствовали критериям включения и были выбраны для обзора. В общей сложности 2147 женщин были обследованы на FVL мутации, 1305 женщин с ранней RPL и 842 женщин без каких-либо осложнений.**

**У женщин с RPL было статистически значительно чаще выявлялась FVL мутация.**

## **ВЫВОД:**

**Мутация FVL может повысить частоту RPL.**

**Тестирование на мутацию FVL следует рекомендовать при необъяснимой RPL.**

**Тромбопрофилактика показана женщинам с необъяснимой RPL, связанной с FVL мутацией.**

# ПРЕЭКЛАМПСИЯ

Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review.

Fong FM, Sahemey MK, Hamedi G et al. Am J Epidemiol. 2014 Aug 15; 180(4):335-45.

**В анализ вошли 57 исследований.**

**Мета-анализ показал высокий риск развития тяжелой преэклампсии у женщин с мутацией фактора V.**

**Однако недостаточно доказательств в настоящее время для установления однозначной причинно-следственной связи.**

# ПРЕДЛАГАЕМЫЙ СТЕРЕОТИП

Основная цель исключения наследственных форм тромбофилий, формирования плана обследования, ведения беременности, реализации лечебных мероприятий

**профилактика тромбоэмболических осложнений**

Все остальные клинические цели должны безоговорочно соотносится с превалирующими по значимости противотромботическими мероприятиями

# ПРЕДЛАГАЕМЫЙ СТЕРЕОТИП

Наследственная тромбофилия может реализоваться венозным тромбозом в различных клинических ситуациях, поэтому вопросы диагностики, лечения и профилактики имеют междисциплинарное значение и не являются прерогативой какой-либо одной врачебной специальности, а должны восприниматься как обязательная составляющая знаний и навыков любого специалиста, оказывающего первичную и специализированную помощь.

# КИНЕТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИСКЛЮЧЕНИЕ СТАТИКИ



РОССИЯ

2

ТРОМБЭМБОЛИЯ. ПРОФИЛАКТИКА. МАЛЫШЕВА Е.

Д/Ф «УГРОЗЫ СОВРЕМЕННОГО МИРА», РЕЖ. ЛОБАСТОВ К.В.

# КИНЕТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА АЭРОБНЫЕ НАГРУЗКИ

## Абсолютные противопоказания

Гемодинамически значимая болезнь сердца  
Дыхательная недостаточность  
Серкляж шейки матки, преждевременные роды  
Риск преждевременных родов при двойне  
Кровотечения во II III триместре  
Предлежание плаценты  
Разрыв плодных оболочек  
Преэклампсия / гипертензия беременных

## Относительные противопоказания

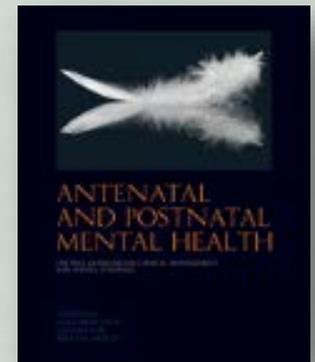
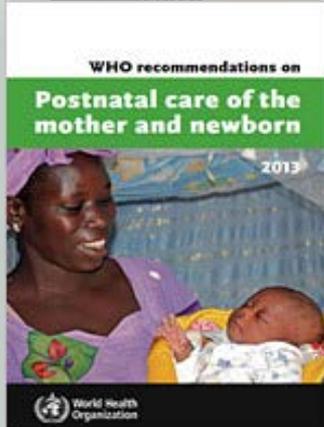
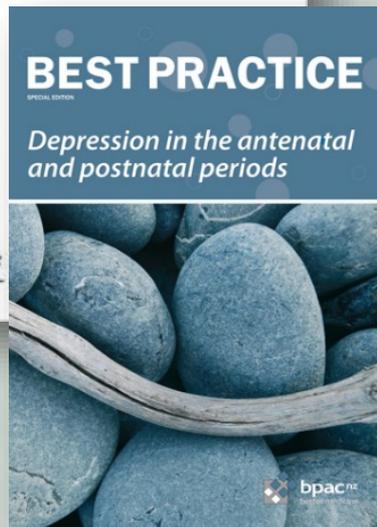
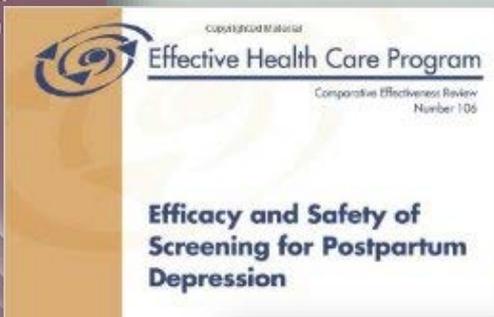
Тяжелая анемия  
Аритмия  
Хронический бронхит  
Диабет I типа (тяжелое течение)  
Экстремальный вес (ИМТ <12)  
Длительная гиподинамия  
Задержка роста плода  
Плохо контролируемая гипертензия  
Ортопедические ограничения  
Гипотиреоз, тяжелое течение



30 минут ежедневно

# КИНЕТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРЕОДАЛЕНИЕ ДЕПРЕССИИ

- 10% беременных испытывают депрессию
- 10-15% женщин испытывают депрессию после рождение ребенка
- 20-30% женщин испытывают психологическое напряжение во время и после беременности
- 2-3% женщин испытывают биполярное расстройство во время и после беременности
- 0,5% женщин испытывают после родов психоз



# КОМПРЕССИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА



- при наличии факторов риска своевременное ношение компрессионного белья
- обучение среднего персонала принципам подбора компрессионного белья I класса
- **отказ от эластичных бинтов для компрессии**
- пневматическое сжатие нижних конечностей



# ГОТОВЫ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

**ГБУЗ МЗ СО «ОДКБ №1»**

**Профиль:**

**Заболевания системы крови у детей и беременных**

**Патология плацентации (врастание, предлежание)**

**Адрес:**

**Екатеринбург, Серафимы Дерябиной, 32. Тел.: (343) 272-91-01.**

**mail@odkb.ru**