

УДК 616.151.1/5-097.35-073.27

В.І. Медведь¹, І.О. Родіонова², С.М. Козлов³

Тестування на тромбофілії: доцільність і клінічна користь, що базуються на доказах

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ²ІННЦ «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2025. 4(179): 84-95; doi: 10.15574/HW.2025.4(179).8495

For citation: Medved VI, Rodionova IO, Kozlov SM. (2025). Thrombophilia testing: evidence-based feasibility and clinical benefit. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(179): 84-95. doi: 10.15574/HW.2025.4(179).8495

Мета — проаналізувати сучасні рекомендації Американського й Британського товариств гематологів щодо доцільності й клінічних показань до тестування на тромбофілію в пацієнтів із венозним тромбоемболізмом (ВТЕ), з акцентом на визначення ситуацій, у яких проведення тестів може вплинути на подальше діагностування, лікування і профілактику тромботичних ускладнень.

Наведено рекомендації Британського й Американського товариств гематологів щодо тестування на тромбофілію пацієнтів із ВТЕ, особливо якщо пацієнти є особами молодого віку, мають рецидивні епізоди, тромбоз у незвичайних ділянках або сімейний анамнез захворювання. Спадкова і набута тромбофілія є чинником ризику ВТЕ, чку можна виявити в багатьох пацієнтів із ВТЕ. Наразі найчастіше проводять тестування на спадкові тромбофілії, що включають дефіцит антитромбіну, протеїну С або протеїну S, а також наявність генетичних мутацій фактора V Лейден і протромбіну G20210A. Вовчаковий антикоагулянт, антитіла до кардіоліпіну та антитіла до β2-глікопротеїну-1, які є лабораторними ознаками антифосфоліпідного синдрому, також входять до панелі тестування на тромбофілію. Ці рекомендації мають на меті допомогти приймати рішення щодо тестування на тромбофілію. Насамперед група експертів не рекомендує проводити рутинне тестування факторів згортання крові для оцінювання ризику тромбозу і генетичне тестування для прогнозування першого епізоду ВТЕ. Навпаки, слід проводити тестування на тромбофілію пацієнтам, у яких виявлена симптоматична венозна тромбоемболія, пов'язана з вагітністю або застосуванням комбінованих оральних контрацептивів. Тестування для виявлення генетичних варіантів, відповідальних за фенотипові дефіцити антитромбіну, протеїну С і протеїну S, слід проводити, коли результати впливатимуть на лікування, а скринінг на антифосфоліпідні антитіла доцільно проводити після епізоду неспровокованого ВТЕ, оскільки це має значення для обрання антитромботичної терапії. Однак тестування на наявність спадкової тромбофілії після венозної тромботичної події як рутинний метод ухвалення рішення щодо лікування не доцільне.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: тромбофілії, венозний тромбоемболізм, дефіцит природних антикоагулянтів, генні мутації факторів згортання, антифосфоліпідні антитіла, есенціальна тромбоцитемія, пароксизмальна нічна гемоглобінурія.

Thrombophilia testing: evidence-based feasibility and clinical benefit

V.I. Medved¹, I.O. Rodionova², S.M. Kozlov³¹SI «Ukrainian center of maternity and childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv²IMESC Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Aim — to analyze current recommendations from the American and British Societies of Hematology regarding the feasibility and clinical indications for thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism, with an emphasis on identifying situations in which testing may impact further diagnosis, treatment, and prevention of thrombotic complications.

This article provides recommendations from the British and American Societies of Haematology for testing for thrombophilia in patients with venous thromboembolism (VTE), particularly if they are young, have recurrent episodes, thrombosis in unusual sites, or have a family history of the disease. Hereditary and acquired thrombophilias are risk factors for VTE that can be identified in many patients with VTE. Currently, the most common tests performed are for hereditary thrombophilias, which include antithrombin, protein C, or protein S deficiency, as well as the presence of genetic mutations in factor V Leiden and prothrombin G20210A. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and antiβ2-glycoprotein-1 antibodies, which are laboratory markers of antiphospholipid syndrome, are also included in the thrombophilia testing panel. These guidelines are intended to assist in making decisions about thrombophilia testing. First of all, the expert group does not recommend routine testing of clotting factors to assess risk of thrombosis and genetic testing to predict a first episode of VTE. Instead, thrombophilia testing should be performed in patients who have had symptomatic venous thromboembolism related to pregnancy or combined oral contraceptive use. Testing for genetic variants responsible for phenotypic deficiencies of antithrombin, protein C, and protein S should be performed when the results will impact treatment, and screening for antiphospholipid antibodies is appropriate after an episode of unprovoked VTE, as it is important for the choice of antithrombotic therapy. However, testing for hereditary thrombophilia after a venous thrombotic event as a routine method for making treatment decisions is not appropriate.

The authors declare that there is no conflict of interest.

Keywords: thrombophilias, venous thromboembolism, deficiency of natural anticoagulants, gene mutations of coagulation factors, antiphospholipid antibodies, essential thrombocythemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Термін «тромбофілія» зазвичай вживають для опису спадкових і/або набутих станів, пов'язаних із підвищеною схильністю до тромбозу. Спадкова тромбофілія характеризується генетичними порушеннями специфічних гемостатичних білків. Найбільш чітко визначеними клінічно значущими спадковими тромбофіліями є варіант фактора V Лейден (*F5 G1691A*), варіант гена протромбіну (*F2 G20210A*), дефіцит протеїну C, дефіцит протеїну S і дефіцит антитромбіну [8].

Набуті тромбофілії включають антифосфоліпідний синдром (АФС), пароксизмальну нічну гемоглобінурію, імунну гемолітичну анемію, хронічні мієлопроліферативні захворювання з наявністю мутації *JAK2* при клінічних проявах цього захворювання [14].

Мета огляду – проаналізувати сучасні рекомендації Американського й Британського товариств гематологів щодо доцільності й клінічних показань до тестування на тромбофілію в пацієнтів із венозним тромбоемболізмом (ВТЕ), з акцентом на визначення ситуацій, у яких проведення тестів може вплинути на подальше діагностування, лікування і профілактику тромботичних ускладнень.

За визначенням Міжнародного товариства з тромбозів і гемостазу (ISTH), тромбофілія – це схильність до розвитку тромбозу через аномалії в системі згортання крові спадкового (генетичного) або набутого характеру [18]. Надзвичайно важливо розуміти, що, на відміну від гіперкоагуляції, тромбофілія – це не лабораторне, а клінічне поняття. Воно передбачає, крім лабораторної ознаки, наявність певних проявів, зокрема: схильність до тромбозів із раннім віковим початком, обтяжений тромботичний родинний анамнез або репродуктивні втрати.

Вагітність – це фізіологічний період у житті жінки, який характеризується гіперкоагуляцією, обумовленою нормальними змінами як у системі згортання крові, так і в системі фібринолізу. Цей фізіологічний стан гіперкоагуляції не є тромбофілією, але фактори спадкової або набутої тромбофілії в конкретної пацієнтки можуть взаємодіяти з притаманними вагітності природними змінами, що підвищує ризик тромбозу під час вагітності та в післяпологовому періоді. Також є докази того, що деякі тромбофілії можуть обумовлювати невиношування вагітності, тому доцільність тестування таких пацієнток на тромбофілію підтверджена багатьма експертами [6].

Отже, тромбофілія – це спадковий або набутий протромботичний стан унаслідок порушення згортання крові, який створює схильність до венозного, рідше, артеріального тромбоемболізму.

Венозний тромбоемболізм – потенційно небезпечний для життя стан, що включає тромбоз глибоких вен, тромбофлебіт і легеневу тромбоемболію (ТЕЛА).

Це – багатофакторне захворювання, до якого призводить широкий спектр факторів ризику. Основною теорією, що описує патогенез ВТЕ, є відома тріада Вірхова, яка складається зі стази кровотоку, пошкодження судинного ендотелію та гіперкоагуляції крові [10]. Більшість встановлених факторів ризику ВТЕ мають принаймні один елемент тріади Вірхова.

У структурі захворюваності на ВТЕ 50–60% обумовлені генетичними факторами [17,65].

Венозний тромбоемболізм є третім за частотою гострим серцево-судинним захворюванням після інфаркту міокарда та інсульту. Показники захворюваності на ТЕЛА коливаються в межах від 39 до 115 на 100 000 населення, тоді як частота тромбозу глибоких вен становить від 53 до 162 на 100 000 населення [30]. Такі цифри свідчать, що більшість тромбозів глибоких вен ускладнюється ТЕЛА, яка є життєво загрозливим станом. ТЕЛА є причиною 300 000 смертей на рік у США і понад 370 000 смертей на рік у країнах Євросоюзу [33]. Отже, ВТЕ є вкрай серйозною глобальною медико-соціальною проблемою.

Саме тому щорічно у світі розробляються, оновлюються й оприлюднюються численні настанови щодо ВТЕ, якими слід керуватися для прогнозування, якісного діагностування та лікування цього життєво загрозливого захворювання, а також тестування на тромбофілію окремих категорій пацієнтів.

З клінічної точки зору корисно класифікувати епізоди ВТЕ на неспровоковані та спровоковані, а також розрізняти останні залежно від наявності тимчасових або постійних факторів ризику. Це початкове оцінювання є надзвичайно важливим, оскільки допомагає визначити довгостроковий ризик рецидиву і подальшу потребу в тривалій антикоагулянтній терапії.

Слід звернути увагу, що серед спадкових тромбофілій дефіцит природних антикоагулянтів (антитромбіну, протеїну C і протеїну S) збільшує ризик тромбозів у 10 разів порівняно з лейденською мутацією та мутацією гена протромбіну

G20210A, які потенційно підвищують ризик ВТЕ у 2–3 рази [12]. Тому ці фактори обов'язково треба включати до обстеження на тромбофілію.

Також слід зазначити, що рівень поширеності тромбофілії в популяції варіюється залежно від етнічної приналежності та регіону проживання [28]. В одному з досліджень, проведених у Катарі, серед 227 досліджених із ТЕЛА (із яких 108 мали тромбофілію) рівень поширеності дефіциту антитромбіну становив 1,1%, дефіциту протеїну С – 3,2%, дефіциту протеїну S – 2,2%, мутації протромбіну *G20210A* – 6,2%, а резистентність до активованого білка С, спричинена лейденською мутацією, сягала 21% [44].

У Великій Британії серед пацієнтів із першим епізодом ВТЕ частота дефіциту антитромбіну, протеїну С, протеїну S, лейденської мутації і протромбіну *G20210A* становила 2%, 1%, 6%, 16% і 4%, відповідно [4,46]. Поширеність вроджених тромбофілій також відрізняється в популяціях різних етнічних груп. Так, випадки лейденської мутації становлять приблизно 5% серед осіб європеїдної раси; проте ці випадки рідко спостерігаються в азійській популяції, що вказує на відмінності в поширеності тромбофілії між різними етнічними групами [46].

У цій статті наведено клінічні рекомендації Британського [4] й Американського [41] товариств гематологів щодо тестування на спадкову й набуту тромбофілію. Ці рекомендації розширюють сферу застосування тестувань і базуються лише на факторах, виявлених за допомогою лабораторних досліджень, і тому спростовують такі захворювання, як рак, запальні стани та ожиріння, які також пов'язані з ризиком виникнення тромбозів.

Підвищений рівень прокоагулянтних факторів

Підвищений рівень прокоагулянтних факторів може підвищувати ризик тромбозу, але цей зв'язок не є однозначним. По-перше, частина варіацій є генетичною, а отже, довічною, але частина є набутою, тому супутні захворювання, такі як ожиріння або запалення, спотворюють оцінювання ефекту. По-друге, деякі фактори мають антикоагулянтну дію, яка врівноважує прокоагулянтний ефект від їхнього підвищення. Так, метааналіз 12 досліджень геному пацієнтів із ВТЕ показує, що варіанти в *F2*, *F5*, *F11* (що кодують гамма-ланцюг фібриногену) пов'язані з тромбо-

зом, а також опосередковують свій ефект через підвищення рівня фактора фон Віллебранда і фактора VIII [24]. Цей підхід не виявляє варіантів із функціональними ефектами, що підвищують ризик тромбозу для фактора IX, фактора II (*F2*) і фібриногена-альфа (*FGA*), фібриногена-бета (*FGB*), тому актуальність цих генетичних варіантів для рутинної клінічної практики наразі є непевною [24].

Незважаючи на результати досліджень на тваринах, досі немає даних, що генетичні або фенотипові варіації FXIII пов'язані з тромбозом у людей [43]. Фактор XIII має складний зв'язок із тромбозом через взаємодію з іншими факторами та можливий вплив різних генетичних варіантів для аналізу на його активність [60].

Рекомендація [4]:

- Рутинне тестування факторів згортання крові для оцінювання ризику тромбозу не рекомендується (2C).

Дефіцит природних антикоагулянтів і ризик тромбозу

Ступінь дефіциту антитромбіну, протеїну С і протеїну S змінюється залежно від типу визначення, але загалом ризик тромбозу зростає щойно активність протеїну С і протеїну S або антитромбіну падає нижче за референтне значення. На противагу цьому, хоча інгібітор шляху тканинного фактора, кофактор гепарину та інгібітор протеази, залежної від білка Z, та його кофактор білок Z також є природними антикоагулянтами, клінічне значення генотипових або фенотипових варіацій у них залишається непевним, і тестування для клінічних цілей не рекомендується [5]. Британське товариство гематологів і Міжнародне товариство тромбозів та гемостазу нещодавно опублікували рекомендації щодо лабораторних аспектів тестування на дефіцит природних антикоагулянтів [33].

Набуті причини дефіциту антикоагулянтів завжди слід враховувати перед тестуванням і під час інтерпретації результатів, оскільки, якщо вони є, неможливо достовірно діагностувати спадковий дефіцит [54]. До набутих факторів належать насамперед застосування варфарину та потенційно залежний вплив прямих пероральних антикоагулянтів. Якщо ухвалено рішення про тестування на дефіцит фізіологічних антикоагулянтів, його слід проводити лише після 3 місяців антикоагулянтної терапії при гострому тромбозі, оскільки існує невизначеність щодо достовірнос-

ті результатів, отриманих раніше, і виникає необхідність повторного тестування [4].

Відома наукова організація Genomics England створила панель для R97, призначену для встановлення «тромбофілії з імовірною моногенною причиною». Панель використовується за наявності клінічних ознак, що вказують на ймовірну моногенну тромбофілію, оцінених консультантом-гематологом або клінічним генетиком; при ВТЕ в осіб віком до 40 років, який виник спонтанно або пов'язаний зі «слабкими» факторами ризику, і який також наявний принаймні в одного родича першого ступеня споріднення; а також за потреби ухвалення рішень щодо клінічного ведення пацієнтів [4].

Пацієнтів, які відповідають цим критеріям, ідентифікує відповідальний гематолог або клінічний генетик. Панель R97 наразі складається з 15 генів, у тому числі *F2*, *F5* і гена фібриногена, але деякі з генів, що входять до панелі, мають певний зв'язок із ризиком тромбозу [22].

Рекомендації [4]:

- Тестування для виявлення генетичних варіантів, відповідальних за фенотипові дефіцити антитромбіну, протеїну С і протеїну S, слід проводити, коли результати впливатимуть на лікування (2В).

- Тестування на дефіцит фізіологічних антикоагулянтів слід проводити лише після 3 місяців антикоагулянтної терапії з приводу гострого тромбозу (2В).

Мутації *F2*, *F5* Лейден, деякі інші генетичні мутації та ризик тромбозу

Визначення лейденської мутації і протромбіну (*G20210A*) є найчастішими генетичними тестами для діагностування причини ВТЕ [11]. Лабораторні методи базуються на полімеразній ланцюговій реакції. Поширеність цих мутацій варіюється в популяціях різної етнічної приналежності. Наприклад, гетерозиготність лейденської мутації спостерігається приблизно в 5% осіб європейського походження, але рідко трапляється або відсутня в народів Африки на південь від Сахари, Східної Азії та корінного населення Америки та Австралії. Аналогічно гетерозиготність за варіантом гена протромбіну наявна в 1–2% європейців і рідко трапляється або відсутня в інших етнічних популяціях [51].

Наявність лейденської мутації призводить до резистентності протеїну С інгібувати фактор V,

збільшуючи його прокоагулянтну активність. Мутація гена протромбіну являє собою точкову мутацію (*G20210A*), яка призводить до підвищення рівня протромбіну [57]. Наявність цих мутацій підвищує відносний ризику першого венозного тромбозу в 5 разів і 3 рази, відповідно [62].

Описано велику кількість варіантів інших генів із великим діапазоном поширеності, які призводять до підвищеного ризику тромбозу. До них належать варіанти метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR*), *SERPINE1* (що кодує інгібітор активатора плазміногену 1: *PAI-1*) і фактора XIII [26]. Проте або їхній зв'язок із тромбозом не є переконливо послідовним, або їхній вплив занадто малий, аби бути підставою для лікування, тому наразі їх не слід включати до панелей тромбофілії. Хоча існує припущення, що кілька мутацій, наявних в одній людині, можуть підвищувати ризик рецидиву [11], це вимагає перевірки.

Рекомендація [4]:

- Генетичне тестування для прогнозування першого епізоду ВТЕ не рекомендується (2В).

Клональні гематологічні хвороби та ризик тромбозу

Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ) і хронічні мієлопроліферативні захворювання (ХМЗ) – це набуті захворювання, пов'язані з мутаціями генів, що підвищують ризик тромбозу. ПНГ – це набуте клональне захворювання стовбурових клітин, що характеризується розширенням популяції клітин крові з дефіцитом глікозилфосфатидилінозитол-закріплених білків (*GPI-AP*) унаслідок мутації гена *PIGA*, що призводить до дефіциту або відсутності всіх *GPI*-закріплених білків, у тому числі *CD55* та *CD59*, на поверхні клітин. Відсутність *CD59* призводить до хронічної активації комплемента, що спричиняє класичні клінічні ознаки внутрішньосудинного гемолізу та тромбозу [55].

Наявність ХМЗ характеризується клональною експансією аномальних гемопоетичних стовбурових/попередників клітин і включає справжню поліцитемію, есенціальну тромбоцитемію і первинний мієлофіброз. ХМЗ або наявність клону з мутацією *JAK2* за відсутності клінічних проявів захворювання пов'язані з артеріальними та венозними тромбозами [32]. Тромбози в пацієнтів із ПНГ і ХМЗ можуть виникати будь-де у венозній або артеріальній системі, але особливо часто в незвичайних місцях. Так, у них трапляється

тромбоз черевних вен (до яких належать ворітна, брижова та селезінкова вени), а також синдром Бадда–Кіарі і тромбоз венозного синуса головного мозку [35]. До 10% пацієнтів із ПНГ переносять тромбоз. Розмір ураженого клону нейтрофілів найкраще корелює з ризиком тромбозу, і пацієнти з ураженням понад 50% мають кумулятивну 10-річну частоту тромбозу 34,5% порівняно з 5,3% у пацієнтів із клоном <50% [7].

За ХМЗ тромбоз нерідко передуює дебюту захворювання. Молекулярні аномалії, насамперед мутація *V617F* в екзоні 14 гена *JAK2*, виявляються у 95% пацієнтів зі справжньою поліцитемією (у решти пацієнтів – мутація в екзоні 12) та у 60–70% пацієнтів з есенціальною тромбоцитемією [35].

Тестування наявності мутації *JAK2* у периферичній крові є чутливим методом, тому дослідження кісткового мозку не потрібне [39].

Рекомендації [4]:

- Проводити тестування на пароксизмальну нічну гемоглобінурію в пацієнтів із тромбозом у незвичайних місцях і наявності цитопенії або ознак гемолізу (з підвищеним рівнем лактатдегідрогенази, білірубину та кількості ретикулоцитів) (2С).
- Проводити тестування на наявність мутації гена *JAK2 V617F* у пацієнтів із тромбозом у незвичайних місцях та зі змінами в загальному аналізі крові, що підтверджує наявність хронічного мієлопроліферативного захворювання (1С).
- Проводити тестування на мутацію *JAK2* у пацієнтів із тромбозом вен черевної порожнини або тромбозу церебрального венозного синуса за відсутності чітких провокуючих факторів і нормальних показників загального аналізу крові (2С).

Антифосфоліпідний синдром

Діагноз АФС встановлюють за наявності принаймні однієї клінічної та однієї лабораторної ознаки. До загальновизнаних клінічних діагностичних ознак належать: 1) судинний тромбоз (венозний, артеріальний, дрібних судин), підтверджений інструментальними методами; 2) акушерська патологія (три поспіль неояснювані втрати вагітності у терміні до повних 10 тижнів за умови відсутності анатомічних і гормональних порушень у матері, хромосомних порушень у матері та батька; один чи більше неояснюваних випадків загибелі морфологічно нормально-го плода в терміні понад 10 тижнів; один або більше епізодів антенатальної загибелі морфологічно нормального плода до 34 тижнів вагітності вна-

слідок тяжкої прееклампсії, еклампсії або плацентарної дисфункції. (Відзначимо, що деякі професійні асоціації ознакою АФС вважають тяжку прееклампсію, еклампсію або плацентарну дисфункцію до 34 тижнів, навіть якщо загибель плода не відбулася) [38].

Лабораторними ознаками АФС є: 1) вовчаковий антикоагулянт; 2) антитіла до кардіоліпіну класу IgG або IgM у титрі ≥ 40 GPL чи MPL, відповідно; 3) антитіла до β_2 -глікопротеїну-I класу IgG або IgM у титрі ≥ 99 перцентиль. При цьому наявність одного або більше перелічених вище антитіл має бути підтверджена двічі з інтервалом щонайменше 12 тижнів [42].

Слід наголосити, що лише ці антитіла є критеріальними, інші варіанти антифосфоліпідних антитіл за діагностичні ознаки АФС не приймаються. З трьох лабораторних тестів позитивний вовчаковий антикоагулянт найтісніше пов'язаний із рецидивним тромбозом, але особи, які мають позитивний результат за всіма трьома тестами («потрійно позитивні»), мають найвищий тромботичний ризик [23].

Останнім часом з'являється все більше доказів того, що антитіла IgM до кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну-I дійсно відіграють патогенну роль у пацієнтів з АФС [47], хоча традиційно їх вважали менш специфічною і, відповідно, менш надійною ознакою цього захворювання.

У пацієнтів із тромботичним АФС залишаються невизначені питання щодо ризику рецидиву тромбозу з первинно неспровокованим ВТЕ порівняно зі спровокованим, а також у пацієнтів із венозним тромбозом порівняно з первинним артеріальним [45]. У наш час накопичується все більше доказів того, що ризик рецидиву ВТЕ, спровокованого незначними факторами ризику, подібний до ризику неспровокованого ВТЕ [52]. Тому усім цим пацієнтам, імовірно, корисною є тривала антикоагулянтна терапія [49].

Катастрофічний АФС – це рідкісний, але потенційно летальний варіант, що характеризується раптовим початком поширеного мікросудинного тромбозу в кількох басейнах, що призводить до поліорганної недостатності. Катастрофічний АФС зазвичай виникає в пацієнтів із наявністю потрійно позитивних антитіл [5].

У безсимптомних осіб із потрійною позитивністю антифосфоліпідних антитіл (здебільшого виявленою через подовжений активований частковий тромбопластиновий час або у зв'язку з на-

явністю автоімунного захворювання) частота перших тромботичних подій (відсоток яких рівномірно розподілений між венозним та артеріальним тромбозом) оцінюється в 5% на рік [45].

Рекомендації [4]:

- Скринінг на антифосфоліпідні антитіла доцільно проводити після епізоду неспровокованого ВТЕ, оскільки це має значення для призначення відповідного лікування, зокрема, для визначення антитромботичної терапії (1В).

- Скринінг на антифосфоліпідні антитіла показаний пацієнтам з епізодом ВТЕ, спровокованим незначним фактором ризику, оскільки це також має значення для призначення відповідної антитромботичної терапії (2С).

- Пацієнтам із гострими множинними тромботичними подіями та ознаками органної недостатності, що свідчать про наявність катастрофічного АФС, слід проводити тест на антифосфоліпідні антитіла (1А).

- Оскільки АФС є набутою тромбофілією, скринінг на антифосфоліпідні антитіла показаний членам сімей пацієнтів із тромбозом (1А).

Загальні рекомендації щодо тестування на тромбофілію

У ситуаціях, коли клінічна користь тестування не доведена, тестування явно не є обов'язковим (клінічна користь визначається як здатність тесту допомогти в діагностуванні клінічного випадку). Важливо, щоб пацієнти були проконсультовані заздалегідь перед ухваленням будь-якого рішення щодо того, чи проходити тестування, чи ні. Таке консультування має включати обговорення цілей тестування і того, як воно може впливати на подальше рішення щодо лікування пацієнта, який переніс венозний тромботичний випадок, і безсимптомних членів його сім'ї.

Прогностичне значення наявності лабораторних ознак тромбофілії для рецидивного ВТЕ менше, ніж для першого епізоду тромбозу.

Проте в цьому питанні існує невизначеність, пов'язана зі складнощами формування груп порівняння, а також із тим, що тромботичний ризик контролюється по-різному, і адекватних клінічних випробувань не проводилося.

Пацієнтів із дефіцитом природних антикоагулянтів вилучено з проспективних досліджень, у яких отримано прогностичні моделі рецидивного ВТЕ після завершення лікування першої події [21].

Проведений метааналіз свідчить, що в осіб із дефіцитом антитромбіну ймовірність рецидиву у 2–4 рази вища порівняно з пацієнтами з ВТЕ, але без дефіциту антитромбіну. Так, абсолютний річний ризик рецидиву без тривалої антикоагулянтної терапії становить 8,8% у пацієнтів із дефіцитом антитромбіну та 4,3% у пацієнтів без такого [54].

У проспективному дослідженні хворих із сімейною тромбофілією, які не отримували тривалу антикоагулянтну терапію, річний ризик рецидиву ВТЕ становить 5,1% за наявності дефіциту протеїну С і 6,5% за дефіциту протеїну S [59]. Хоча наведені цифри є досить значними, клінічна корисність від тестування на ці дефіцити є сумнівною.

Клінічний анамнез у поєднанні з простими тестами, такими як D-димер, може виявити пацієнтів, у яких ризик рецидиву достатньо високий, щоб виправдати тривалу антикоагулянтну терапію, і не знижується суттєво за відсутності клінічних ознак тромбозу. Ті самі тести можуть допомогти виявляти пацієнтів із низьким ризиком рецидиву, які не потребують тривалої антикоагуляції, навіть за наявності спадкових тромбофілічних ознак [13].

Немає жодних доказів того, що спадкова тромбофілія впливає на інтенсивність, вибір засобу або моніторинг антикоагулянтної терапії в разі лікування тромбозу, за винятком випадку наявності в пацієнтів дефіциту антитромбіну [1], коли специфічне лікування, зокрема, призначення концентрату антитромбіну є доцільним з огляду на можливість лабораторного контролю гепаринотерапії [31]. Проте, оскільки це рідкісне захворювання, за відсутності явного сімейного анамнезу (визначається як наявність двох або більше родичів першого ступеня спорідненості, які мали епізоди ВТЕ), рутинне тестування не рекомендується [63]. Імовірність виявлення генетичної ознаки зростає в разі наявності родичів першого ступеня споріднення з тромбозами в молодому віці [20].

Отже, якщо в пацієнтки наявна відома спадкова тромбофілічна ознака, доцільно розглянути вибіркоче тестування родичів першого ступеня споріднення, якщо це змінить вибір лікування в жінки дітородного віку. Рутинний скринінг перед початком застосування комбінованих оральних контрацептивів або замісної терапії естрогеном не потрібен жінкам із необтяженим родинним тромботичним анамнезом [56].

У будь-якому разі, призначаючи естроген-гестеронову терапію, з пацієнткою слід обговорити вплив сімейного анамнезу тромбозу для тестування на тромбофілію, а також наявність певних ризиків виникнення тромбозів на тлі застосування гормональних препаратів, аби визначити, чи не змінять вони свій вибір терапії, і це має бути чітко задокументовано.

Рекомендації [4]:

- Тестування на наявність спадкової тромбофілії після венозної тромботичної події як рутинний метод ухвалення рішення щодо лікування недоцільне (2B).
- Не слід пропонувати рутинне тестування на тромбофілію родичам першого ступеня споріднення в людей із ВТЕ в анамнезі (2B).
- Слід пропонувати селективне тестування безсимптомних родичів першого ступеня споріднення пробандів зі встановленим дефіцитом протеїну С, протеїну S або антитромбіну, якщо це може вплинути на ведення пацієнтів, зокрема, призначення довічної тромбопрофілактики залежно від наявності додаткових факторів ризику (2B).
- Генетичне тестування на мутації генів (наприклад, фолатного циклу, *PAI-1*, *SERPINE1*, *F13*), які не мають клінічно значущого зв'язку з тромбозом, є недоцільним (2C).

Тромбоз у незвичайних ділянках

У випадках тромбозу в незвичайних місцях, який часто включає місцеві або системні стани, що провокують подію, слід проводити тестування на тромбофілію лише окремим пацієнтам із непояснюваними подіями. Зв'язок хронічного мієлопроліферативного захворювання та пароксизмальної нічної гемоглобінурії з тромбозом у незвичайних місцях, особливо тромбоз портальної, брижової, селезінкової вени та синдром Бадда–Кіарі, виявлений у багатьох дослідженнях [25]. У таких випадках, за відсутності чіткої причини ВТЕ, слід спростувати абдомінальний сепсис, рак або цироз.

Аналіз захворюваності в цих випадках показує, що у 19% пацієнтів тромбоз печінкової, брижової, портальної, селезінкової, нижньої порожнистої вени передують діагнозу пароксизмальної нічної гемоглобінурії [15], у решти пацієнтів вісцеральний тромбоз виникає протягом 5 років після встановлення діагнозу. Діагностування пароксизмальної гемоглобінурії та хронічних мієлопроліферативних захворювань є важливим, оскільки

для запобігання рецидиву тромбозу за цих захворювань застосовуються специфічні методи лікування, окрім антикоагулянтної терапії.

У систематичному огляді та метааналізі дев'яти невеликих обсерваційних досліджень з оцінювання рівня поширеності спадкової тромбофілії в пацієнтів із портальним венозним тромбозом цінність тестування на спадкову тромбофілію є непевною, тому зроблено висновок, що тестування слід розглядати лише тоді, коли тромботична подія виникає за відсутності чіткого фактора ризику події в молодому віці (медіана ~46 років) [48].

Дотепер немає жодних доказів, які б засвідчили зв'язок спадкової тромбофілії з оклюзією вени сітківки. Патогенна роль антифосфоліпідних антитіл не визначена. Тестування на наявність антифосфоліпідних антитіл можна розглядати в пацієнтів без місцевих факторів ризику та інших пояснень для оклюзії вени сітківки, таких як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія і гіперхолестеринемія, пам'ятаючи, що пацієнтам зі стійкими позитивними антифосфоліпідними антитілами слід призначати антикоагулянтну терапію [64].

Рекомендації [4]:

- Не слід проводити тестування на спадкову тромбофілію в пацієнтів із тромбозом, якщо єдиним показанням є тромбоз у незвичайній ділянці, оскільки зв'язок слабкий, а їх наявність не змінить лікування (2B).
- Не слід проводити тестування на наявність спадкової тромбофілії в пацієнтів із тромбозом у незвичайних місцях і порушеннями в загальному аналізі крові, що свідчать про хронічне мієлопроліферативне захворювання (1C).
- Є доцільним генетичне тестування на мутацію *JAK2* у пацієнтів із тромбозом черевних вен або церебрального венозного синуса за відсутності чітких провокуючих факторів і нормальних показників загального аналізу крові (2C).
- Слід проводити тестування на антифосфоліпідні антитіла в пацієнтів із тромбозом у незвичайних місцях за відсутності чітких провокуючих факторів, оскільки тип та тривалість антикоагулянтної терапії залежать від наявності цих антитіл (1A).
- Доцільно розглянути можливість тестування на пароксизмальну нічну гемоглобінурію в пацієнтів із тромбозом у незвичайних місцях і патологічними змінами гематологічних параметрів, зокрема, із цитопенією або ознаками гемолізу (підвищення рівня лактатдегідрогенази та білірубину, а також зменшення кількості еритроцитів) (2C).

Тестування на тромбофілію у зв'язку з вагітністю

Вагітність – це стан гіперкоагуляції. Частота ВТЕ під час вагітності становить приблизно 1 випадок на 1 000, що в 10 разів більше, ніж у популяції невагітних жінок відповідного віку. Цей показник ще зростає упродовж перших 6 тижнів після пологів [58].

Венозний тромбоемболізм залишається основною причиною смерті вагітних і породіль у Великій Британії та Ірландії [37].

Артеріальний тромбоз під час вагітності трапляється рідше – 1 на 4 000 [29], проте це істотно частіше, ніж у невагітних жінок того самого віку.

Перед тестуванням на тромбофілію жінок слід проконсультувати щодо наслідків позитивного або негативного результату на наявність тромбофілії для них самих і членів їхньої родини. Бажано проводити тестування до настання вагітності. Як і в інших випадках, тестування слід розглядати лише тоді, коли воно вплине на тактику лікування. Тому жінкам, які перенесли в минулому неспровокований або естроген-спровокований епізод ВТЕ (на тлі застосування оральних контрацептивів, у процесі чи після екстракорпорального запліднення або під час попередньої вагітності чи в післяпологовому періоді), рутинне тестування на тромбофілію не показано, оскільки їм все одно обов'язково знадобиться тромбопрофілактика протягом усієї вагітності та післяпологового періоду.

Немає доказів щодо користі від скринінгу безсимптомних жінок із сімейним анамнезом тромбозу за відсутності відомої спадкової тромбофілії. У жінок, які мають родича першого ступеня споріднення з дефіцитом протеїну С, протеїну S або антитромбіну, виявлення цих аномалій може впливати на подальше лікування. Проте вони трапляються рідко, і універсальний скринінг на ці дефіцити, за сучасними даними, не виправданий. Тестування на антитромбін необхідне, коли є ознаки резистентності до гепарину, коли пацієнти не досягають заданого рівня антикоагуляції, незважаючи на використання адекватної дози гепарину відповідно до маси тіла і функції нирок.

У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі оцінено абсолютні ризики першого епізоду ВТЕ під час вагітності в жінок із різними спадковими тромбофіліями [27]. Автори дійшли висновку, що через вищий абсолютний ризик ВТЕ жінкам із дефіцитом антитромбіну, протеїну С чи

протеїну S або за наявності гомозиготної лейденської мутації слід розглядати необхідність проведення тромбопрофілактики під час вагітності та в післяпологовому періоді. Жінкам із гетерозиготною лейденською мутацією, гетерозиготною мутацією гена протромбіну або гетерозиготною мутацією гена протромбіну, так і гена протромбіну, як правило, не слід призначати тромбопрофілактику лише на підставі сімейного анамнезу. За винятком гетерозиготної лейденської мутації, даних було недостатньо для подальшого оцінювання ризику в антенатальний і післяпологовий періоди окремо за наявності або відсутності сімейного анамнезу. Найбільший абсолютний ризик спостерігався при дефіциті антитромбіну, а подальше велике ретроспективне когортне дослідження жінок із дефіцитом антитромбіну I типу аналогічно виявило високий ризик, навіть за відсутності сімейного анамнезу [53].

Артеріальний тромбоз рідко трапляється під час вагітності, але, враховуючи зв'язок АФС як з артеріальними, так і з венозними тромботичними подіями, для таких пацієнток слід розглянути можливість тестування на антифосфоліпідні антитіла в ідеалі до вагітності. Під час вагітності можливі значні коливання рівня антифосфоліпідних антитіл, і якщо тестування проводиться під час вагітності, результати слід інтерпретувати з обережністю, оскільки негативні або позитивні результати під час вагітності нерідко не спростовують і не підтверджують діагнозу АФС [36]. Тестування слід проводити за 6 тижнів після закінчення вагітності та повторювати за 12 тижнів після першого тесту для підтвердження позитивних результатів.

Рекомендації [4]:

- Тестування на дефіцит антитромбіну слід розглядати у вагітних жінок із відомим сімейним анамнезом цього дефіциту або ознаками резистентності до гепарину (2C).

- У жінок з епізодом неспровокованого ВТЕ в анамнезі тестування на антифосфоліпідні антитіла слід проводити поза вагітністю (2B).

Тестування на тромбофілію у зв'язку з ускладненнями під час вагітності

Низка переважно ретроспективних когортних досліджень виявила слабкий зв'язок між спадковою тромбофілією та плацентарно-опосередкованими ускладненнями вагітності, такими як гестаційна гіпертензія та прееклампсія, затримка внутрішньоутробного росту та відшарування

плаценти, повторні втрати вагітності в першому триместрі, мертвонародження [16]. Проте варто відзначити, що сучасні літературні дані є суперечливими. Кілька метааналізів не виявили користі низькомолекулярного гепарину і/або аспірину для поліпшення результатів вагітності. Тому настанова Американського коледжу акушерів-гінекологів рекомендує не проводити тестування на спадкову тромбофілію в жінок із попередніми несприятливими результатами вагітності [60].

Набута тромбофілія, здається, пов'язана з ускладненнями вагітності, опосередкованими плацентою, зокрема, наявність антифосфоліпідних антитіл асоціюється з пізньою втратою плода; наявність вовчакового антикоагулянту – з прееклампсією, наявність антитіл до β_2 -глікопротеїну-1 – зі звичним викиднем. Крім того, показано, що викидні, мертвонародження та неонатальна смерть частіше трапляються в жінок з АФС, які мають тромбоз в анамнезі, порівняно з жінками з АФС, які його не мають. Гірший результат пов'язаний з наявністю потрібно позитивних антитіл [3].

У жінок із тромбозом в анамнезі та наявністю потрібно позитивних антифосфоліпідних антитіл лікування низькомолекулярним гепарином і аспірином поліпшує перебіг вагітності. Проте в жінок з АФС і ранньою прееклампсією в анамнезі низькомолекулярні гепарини не мають додаткової переваги порівняно із застосуванням виключно аспірину. Призначення низькомолекулярних гепаринів жінкам з АФС і звичним викиднем сприяє зменшенню ранніх втрат вагітності без впливу на пізні акушерські ускладнення [50].

Через відсутність доказів зв'язку між носійством мутацій генів фолатного циклу, мутацій генів *PAI-1*, *SERPINE1* тощо з ВТЕ немає сенсу в тестуванні на ці мутації жінок з ускладненнями під час вагітності. На сьогодні існують докази користі скринінгу жінок із попередніми несприятливими наслідками вагітності лише на наявність антифосфоліпідних антитіл.

Рекомендації [4]:

- Не слід проводити скринінг на спадкову тромбофілію в жінок з ускладненнями вагітності, такими як звичні викидні або інші несприятливі наслідки вагітності (2В).

- Для жінок зі звичними або пізніми втратами вагітності можна розглядати скринінг на антифосфоліпідні антитіла, оскільки результати допомагають у стратифікації ризику та ухваленні рішень щодо лікування (2В).

- Під час вагітності слід уникати тестування на антифосфоліпідні антитіла, оскільки результати можуть бути недостовірними (2В).

Настанова Американського товариства гематологів створює засади для значного кроку вперед у розробленні рекомендацій щодо тестування на тромбофілії. Хоча модель Американського товариства гематологів є прозорою і зрозумілою, вона має певні обмеження. Розглянуто дві моделі окремо: за 3–6 місяців після епізоду ВТЕ порівнювали тестування на тромбофілію пацієнтів, які отримували антикоагулянтну терапію (А), з пацієнтами, які припинили застосовувати антикоагулянти (В), та з тими, яким призначили антикоагулянтну терапію безстроково (С), а вочевидь слід було розглядати всі відповідні варіанти одночасно (А проти В проти С).

Настанова Американського товариства гематологів 2023 року щодо тестування на тромбофілію рекомендує проводити тестування на тромбофілію пацієнтам, у яких був симптоматичний ВТЕ, пов'язаний із вагітністю або застосуванням комбінованих оральних контрацептивів. У цих випадках наявність тромбофілії може бути вирішальною для продовження антикоагулянтної терапії.

Рекомендується також проводити тестування на тромбофілію перед початком замісної менопаузальної гормональної терапії, якщо в сімейному анамнезі є випадки ВТЕ, та пацієнткам із тромбофілією, які належать до групи середнього або високого ризику, у сім'ях яких є дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну. Якщо в пацієнтки позитивний результат тестування на одну з вищезазначених тромбофілій, ризик ВТЕ є високим, тому в ідеалі слід уникати застосування замісної гормональної терапії [61].

Дефіцит антитромбіну може призводити до рецидивних ВТЕ або тромбозу в незвичайних місцях, таких як ворітна вена або венозний синус головного мозку.

Отже, група експертів рекомендує не проводити тестування на тромбофілію загальної популяції перед початком застосування комбінованих оральних контрацептивів і водночас проводити тестування в таких клінічних ситуаціях:

- 1) ВТЕ, пов'язаний із нехірургічними основними тимчасовими або гормональними факторами ризику;

- 2) церебральний тромбоз або тромбоз у черевній порожнині в умовах, коли антикоагулянтна терапія в іншому випадку була б припинена;

3) сімейний анамнез дефіциту антитромбіну, протеїну С і протеїну S при розгляді питання тромбопрофілактики за наявності незначних провокуючих факторів ризику і для отримання рекомендацій щодо уникнення застосування комбінованих оральних контрацептивів або замісної гормональної терапії;

4) вагітність у жінки із сімейним анамнезом наявності мутацій генів тромбофілії високого ризику;

5) онкологічне захворювання в пацієнтки з низьким або середнім ризиком тромбозу та сімейним анамнезом ВТЕ;

6) в усіх інших клінічних ситуаціях проводити тестування на тромбофілію умовно не рекомендується [19].

Тестування на тромбофілію, імовірно, має сенс для визначення тривалості антикоагулянтної терапії після первинного лікування (6 місяців) у пацієнтів із тромбозом вен черевної порожнини. У ситуації, коли антикоагулянтну терапію за стандартних умов припиняють, експерти Американського товариства гематологів пропонують продовжувати її необмежений час у пацієнтів із клінічно значущою тромбофілією.

Для пацієнтів із ВТЕ, яким антикоагулянтну терапію з будь-яких причин призначають на необмежений час, не слід проводити тестування на тромбофілію.

Автори вищенаведених пропозицій визнають, що йдеться про умовні рекомендації, які базуються на доказах досить низької достовірності.

Генетичні тести на мутації метилтетгідрофолатредуктази, інгібітора активатора плазміногена-1 (*PAI-1*) з поліморфізмом промотора *4G5G PAI-1* не слід призначати через нульовий тромбоцичний ризик, пов'язаний із цими станами.

Також, згідно з рекомендаціями Американського товариства гематологів, пропонується тестування пацієнтів із ВТЕ, що пов'язаний із тимчасовими нехірургічними факторами ризику, такими як вагітність, післяпологовий період або застосування комбінованих оральних контрацептивів, щоб допомогти оцінити необхідність тривалої антикоагулянтної терапії. Довгострокова вторинна профілактика рекомендується для осіб із підтвердженою тромбофілією [34].

Отже, своєчасне встановлення діагнозу спадкової або набутої тромбофілії дає змогу ефективно лікувати осіб із тромботичними подіями в сімейному анамнезі. Наявність набутих факторів ризику є важливою для розроблення комплексного оцінювання ризику та стратегії менеджменту пацієнтів, схильних до тромбозу глибоких вен.

Висновки

Рациональний підхід до тестування на тромбофілію має ґрунтуватися на клінічних показаннях, бути індивідуалізованим та інтегрованим у загальну стратегію ведення пацієнта.

Рутинне генетичне тестування для прогнозування ризику першого епізоду ВТЕ не доцільне.

Проведення аналізів слід обмежувати випадками, коли є висока ймовірність спадкової або набутої тромбофілії – зокрема, у молодих пацієнтів, при рецидивних або незвичних локалізаціях тромбозів, а також у випадках, пов'язаних із вагітністю або застосуванням комбінованих оральних контрацептивів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Alami J, Feldman HA, Hanson A, Kumar R, Sola-Visner M, Davenport P. (2024, Feb 5). Efficacy and safety of antithrombin supplementation in neonates and infants on a continuous heparin infusion. *Res Pract Thromb Haemost.* 8(1): 102336. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102336. PMID: 38440263; PMCID: PMC10909641.
2. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. (2002). How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 101(1): 6-14.
3. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R et al. (2019). The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 18(4): 406-414.
4. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. (2022, Aug). Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 198(3): 443-458. Epub 2022 May 29. doi: 10.1111/bjh.18239. PMID: 35645034; PMCID: PMC9542828.
5. Arachchillage DRJ, Gomez K, Alikhan R, Anderson JAM, Lester W, Laffan M. (2020, Apr). Addendum to British Society for Haematology guidelines on investigation and Management of Antiphospholipid syndrome, 2012 (Br. J. Haematol. 2012; 157: 47-58): use of direct acting oral anticoagulants. *Br J Haematol.* 189(2): 212-215. Epub 2020 Jan 13. doi: 10.1111/bjh.16308.
6. Arachchillage DRJ, Makris M. (2019). Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Semin Thromb Hemost.* 45(1): 50-60.
7. Arachchillage DR, Laffan M. (2019). Pathogenesis and management of thrombotic disease in myeloproliferative neoplasms. *Semin Thromb Hemost.* 45(6): 604-611.

8. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. (2010). Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 149(2): 209-220.
9. Baker P, Platton S, Gibson C et al. (2020). Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol.* 191(3): 347-362.
10. Behraves S, Hoang P, Nanda A, Wallace A, Sheth RA, Deipolyi AR et al. (2017). Pathogenesis of Thromboembolism and Endovascular Management. *Thrombosis.* 2017: 3039713. Epub 2017 Jan 5. doi: 10.1155/2017/3039713. PMID: 28154761; PMCID: PMC5244017.
11. Berg AO, Botkin J, Strickland L, Teutsch S, Veenstra DL. (2021). Recommendations from the EGAPP Working Group: Routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic venous thromboembolism and their adult family members. *J. Genetics in Medicine.* URL: https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600%2821%2904052-1/fulltext?utm_source=chatgpt.com.
12. Bucciarelli P, Passamonti SM, Biguzzi E, Gianniello F, Franchi F et al. (2012, Sep). Low borderline plasma levels of antithrombin, protein C and protein S are risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 10(9): 1783-1791. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04858.x. PMID: 22812604.
13. Campello E, Prandoni P. (2022, Nov). Evolving Knowledge on Primary and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Carriers of Hereditary Thrombophilia: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost.* 48(8): 937-948. Epub 2022 Sep 2. doi: 10.1055/s-0042-1753527. PMID: 36055262.
14. Capocchi M, Ciavarella A, Artoni A, Abbattista M, Martinelli I. (2021, Apr 18). Thrombotic Complications in Patients with Immune-Mediated Hemolysis. *J Clin Med.* 10(8): 1764. doi: 10.3390/jcm10081764. PMID: 33919638; PMCID: PMC8073900.
15. Casini A, Fontana P, Lecompte TP. (2013). Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management. *J Thromb Haemost.* 11(7): 1215-1227.
16. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. (2017). Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 359: j4452.
17. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. (2016, Nov). Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 42(8): 808-820. Epub 2016 Oct 20. doi: 10.1055/s-0036-1592333. PMID: 27764878; PMCID: PMC5146955.
18. Dicks AB, Moussallem E, Stanbro M, Walls J, Gandhi S, Gray BH. (2024). A Comprehensive Review of Risk Factors and Thrombophilia Evaluation in Venous Thromboembolism. *J. Clin. Med.* 13(2): 362-376. <https://doi.org/10.3390/jcm13020362>.
19. Djulbegovic B, Hozo I, Cuker A, Guyatt G. (2024). Improving methods of clinical practice guidelines: from guidelines to pathways to fast-and-frugal trees and decision analysis to develop individualized patient care. *J Eval Clin Pract.* 30(3): 393-402. doi: 10.1111/jep.13953.
20. Egan RJ, Nicholls J, Walker S, Mellor K, Young WT, Stechman MJ. (2014). Routine coagulation screening is an unnecessary step prior to ERCP in patients without biochemical evidence of jaundice: a cross-centre study. *Int J Surg.* 12(11): 1216-1220.
21. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. (2016). Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open.* 6(5): e011190.
22. Eppenberger D, Nilius H, Anagnostelis B, Huber CA, Nagler M. (2022, Apr 7). Current Knowledge on Factor V Leiden Mutation as a Risk Factor for Recurrent Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 9: 883986. doi: 10.3389/fcvm.2022.883986. PMID: 35463779; PMCID: PMC9021545.
23. Garcia D, Akl EA, Carr R, Kearon C. (2013). Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood.* 122(5): 817-824.
24. Germain M, Chasman DI, de Haan H et al. (2015). Meta-analysis of 65,734 Individuals Identifies TSPAN15 and SLC44A2 as Two Susceptibility Loci for Venous Thromboembolism. *American Journal of Human Genetics.* 96(4): 532-542. Epub 2015 Mar 12. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.01.019. PMID: 25772935; PMCID: PMC4385184.
25. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. (2013). Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 121(25): 4985-4996. quiz 5105.
26. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. (2006). Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 166(7): 729-736.
27. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. (2011). Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 117(3): 691-703.
28. Jadaon MM. (2011). Epidemiology of activated protein C resistance and factor v leiden mutation in the mediterranean region. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 3(1): e2011037. Epub 2011 Sep 8. doi: 10.4084/MJHID.2011.037. PMID: 22224194; PMCID: PMC3251907.
29. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. (2006). Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 194(5): 1311-1315.
30. Jareño Esteban JJ, de Miguel Díez J, Fernández Bermejo LA. (2022, Jun 8). Pulmonary Embolism and Comorbidity. *Open Respir Arch.* 4(3): 100188. doi: 10.1016/j.opresp.2022.100188. PMID: 37496583; PMCID: PMC10369663.
31. Kearon C. (2012). Influence of hereditary or acquired thrombophilias on the treatment of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol.* 19(5): 363-370.
32. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J et al. (2015). Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 373(11): 1032-1039.
33. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. (2020, Jan 21). ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 41(4): 543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429.
34. Kovac M, Ignjatovic V, Orlando C, Bereczky Z, Hunt BJ. (2024, Nov). The use of direct oral anticoagulants in the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with severe thrombophilia: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Physiological Anticoagulants and Thrombophilia. *J Thromb Haemost.* 22(11): 3322-3329. Epub 2024 Sep 2. doi: 10.1016/j.jtha.2024.08.006. PMID: 39233011.
35. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. (2008). Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia.* 22(11): 2020-2028.
36. Levy JH, Connors JM. (2021). Heparin resistance - clinical perspectives and management strategies. *N Engl J Med.* 385(9): 826-832.
37. Liu S, Rouleau J, Joseph KS et al. (2009). Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 31(7): 611-620.
38. Manning JE, Arachchilage DJ. (2024, Aug). Dilemmas in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 22(8): 2156-2170. Epub 2024 May 3. doi: 10.1016/j.jtha.2024.03.027. PMID: 38705387.
39. McMullin MF, Harrison CN, Ali S et al. (2019). A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. *A British Society for Haematology Guideline.* *Br J Haematol.* 184(2): 176-191.
40. Middeldorp S. (2016). Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2016(1): 1-9.

41. Middeldorp S, Nieuwlaet R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH et al. (2023, Nov 28). American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv.* 7(22): 7101-7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177. PMID: 37195076; PMCID: PMC10709681.
42. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 4(2): 295-306.
43. Mount HR, Rich M, Putnam MS. (2022, Apr 1). Recurrent Venous Thromboembolism. *Am Fam Physician.* 105(4): 377-385. PMID: 35426644.
44. Obaid M, El-Menyar A, Asim M, Al-Thani H. (2020, Mar 9). Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Vasc Health Risk Manag.* 16: 75-85. doi: 10.2147/VHRM.S241649. PMID: 32214817; PMCID: PMC7082538.
45. Ortel TL, Meleth S, Catellier D et al. (2020). Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and an initial venous or arterial thromboembolic event: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 18(9): 2274-2286.
46. Pastori D, Menichelli D, Valeriani E et al. (1999, May 14). Factor V Leiden Thrombophilia. [Updated 2024 May 16]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1368/>.
47. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C et al. (2011). Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 118(17): 4714-4718.
48. Poulou LS, Xila V, Rokas GI, Karianakis G, Bartzoudis D, Ziakas PD. (2008). Temporal trends in mortality rates from visceral vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: an optimistic view. *Thromb Haemost.* 99(3): 642-645.
49. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P et al. (2018). Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.* 2(7): 788-796.
50. Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T et al. (2014). Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost.* 112(4): 727-735.
51. Saemundsson Y, Sveinsdottir SV, Svantesson H, Svensson PJ. (2013). Homozygous factor V Leiden and double heterozygosity for factor V Leiden and prothrombin mutation. *J Thromb Thrombolysis.* 36(3): 324-331.
52. Schindewolf M, Weitz JI. (2020). Broadening the categories of patients eligible for extended venous thromboembolism treatment. *Thromb Haemost.* 120(1): 14-26.
53. Shard A, Prodger C, Pavord S. (2025, Jan 9). Venous thromboembolism still leads on maternal death. *Res Pract Thromb Haemost.* 9(1): 102675. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102675. PMID: 40226429; PMCID: PMC11992579.
54. Trégouët DA, Morange PE. (2018, Feb). What is currently known about the genetics of venous thromboembolism at the dawn of next generation sequencing technologies. *Br J Haematol.* 180(3): 335-345. Epub 2017 Oct 29. doi: 10.1111/bjh.15004. PMID: 29082522.
55. Van Hylckama VA, Flinterman LE, Bare LA et al. (2014). Genetic variations associated with recurrent venous thrombosis. *Circ Cardiovasc Genet.* 7(6): 806-813.
56. Van Sluis GL, Söhne M, El Kheir DY, Tanck MW, Gerdes VE, Büller HR. (2006). Family history and inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost.* 4(10): 2182-2187.
57. Van Ommen CH, Nowak-Göttl U. (2017). Inherited thrombophilia in pediatric venous thromboembolic disease: why and who to test. *Front Pediatr.* 5: 50.
58. Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. (2011). Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost.* 106(2): 304-309.
59. Vossen CY, Walker ID, Svensson P et al. (2005). Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25(9): 1992-1997.
60. Wells PS, Anderson JL, Scarvelis DK, Doucette SP, Gagnon F. (2006). Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 164(2): 101-109.
61. Wiwanitkit V. (2005). Roles of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in repeated pregnancy loss. *Clin Appl Thromb Hemost.* 11(3): 343-345.
62. Young G, Manco-Johnson M, Gill JC et al. (2003). Clinical manifestations of the prothrombin G20210A mutation in children: a pediatric coagulation consortium study. *J Thromb Haemost.* 1(5): 958-962.
63. Zantek ND, Steiner ME, Teruya J, Kreuziger LB, Raffini L, Muszynski JA et al. (2024, Jul 1). Recommendations on Monitoring and Replacement of Antithrombin, Fibrinogen, and Von Willebrand Factor in Pediatric Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: The Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Anticoagulation Collaborative Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 25; 7 Suppl 1: e35-e43. Epub 2024 Jul 3. doi: 10.1097/PCC.0000000000003492. PMID: 38959358; PMCID: PMC11216379.
64. Zhu W, Wu Y, Xu M et al. (2014). Antiphospholipid antibody and risk of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 10(4): e0122814.
65. Zöller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. (2017, Jan). A sibling based design to quantify genetic and shared environmental effects of venous thromboembolism in Sweden. *Thromb Res.* 149: 82-87. Epub 2016 Oct 20. doi: 10.1016/j.thromres.2016.10.014. PMID: 27793415.

Відомості про авторів:

Медведь Володимир Ісакович – д.мед.н., чл.-кор. НАМН України, проф., зав. відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «ВЦДМ НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-4283-1211>.

Родіонова Ірина Олександрівна – к.мед.н., доц. каф. внутрішньої медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ ім. Т. Шевченка.

Адреса: м. Київ, вул. Володимирська, 64/13. <https://orcid.org/0000-0002-7893-8563>.

Козлов Сергій Миколайович – к.мед.н., доц. каф. хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13.

<https://orcid.org/0000-0002-2359-8581>.

Стаття надійшла до редакції 22.06.2025 р.; прийнята до друку 16.09.2025 р.