

УДК 616.12-008.46+616.15

DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(9\).2019.08](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(9).2019.08)

## ВНЕСОК НОСІЙСТВА АЛЕЛЬНОГО ВАРІАНТА G1691A ГЕНА V ФАКТОРА КООГУЛЯЦІЇ В РОЗВИТОК ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ФАКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ В ОСІБ ІЗ ВТОРИННИМ ЛЕЙКОЦИТОЗОМ, ТРОМБОЦИТОЗОМ ТА ЕРИТРОЦИТОЗОМ

О. Ю. Міщенко, О. М. Костюкевич, Л. К. Беньковська, А. М. Кравченко

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

### Резюме

Окрім «класичних» факторів ризику (ФР) артеріальних і венозних тромбозів, деякі автори до тригерів розвитку останніх відносять реактивні зміни показників периферичної крові (ПК) і маркери спадкової тромбофілії. Результати більшості проведених досліджень вказують, що «класичні» ФР судинних тромботичних епізодів ускладнень належать до потужних чинників їх розвитку, наявність яких нівелює протромбогенний потенціал носійства спадкової тромбофілії та реактивних змін у ПК (РЗПК). Проте наразі відсутні дані щодо оцінки внеску Лейденської мутації (алель G1691A гена проакцелерину фактора V коагуляції) в когорті як із РЗПК, так і з ФР тромботичних ускладнень (ТУ).

**Мета роботи** – визначити внесок носійства алельного варіанта G1691A гена V фактора коагуляції (Лейденської мутації) в розвиток ТУ залежно від наявності ФР судинних подій в осіб із реактивними змінами в ПК (реактивним лейкоцитозом, тромбоцитозом і вторинною поліцитемією).

**Матеріали і методи.** Проаналізовано результати загальноклінічного та молекулярно-генетичного обстеження 152 пацієнтів із РЗПК тривалістю два місяці та більше, включаючи 31 особу (20,39%) із ТУ в анамнезі. Когорти пацієнтів із ФР і без них складала 71 (46,71%) та 81 (53,49%) особу відповідно. Судинні ускладнення в когорті осіб із ФР мали місце в 24 пацієнтів (33,80%), а без них – у 7 (8,64%).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед пацієнтів із РЗПК Лейденську мутацію виявлено в 5,92% випадків (9 носіїв). В осіб із ТУ її визначали частіше, ніж у когорті без ТУ (5 із 31 проти 4 із 121;  $p=0,030$ ). У загальній когорті осіб із РЗПК носійство Лейденської мутації збільшувало ризик ТУ в 3,05 раза (відносний ризик –  $VR=3,05$ ; 95% довірчий інтервал –  $ДІ 1,54-6,03$ ). Серед пацієнтів без ФР та осіб віком до 60 років тромбози були частішими на тлі носійства нуклеотидного варіанта G1691A гена фактора V коагуляції, ніж за наявності алелі дикого типу (3 із 6 проти 4 із 75;  $p=0,007$  і 4 із 6 проти 8 із 107;  $p=0,010$  відповідно). Ймовірність розвитку тромбозу за носійства Лейденської мутації в осіб із ТУ без ФР і в пацієнтів молодшої вікової групи становила 10,57 раза (95%  $ДІ 2,60-42,87$ ) і 16,83 раза (95%  $ДІ 3,43-82,41$ ) відповідно. Ризик розвитку тромботичних подій в осіб без ФР віком до 60 років становив 16,75 раза ( $VR=16,75$ ; 95%  $ДІ 3,44-81,50$ ). Проте частота та ризик розвитку тромбозів не зростали в осіб із ФР, у пацієнтів віком понад 60 років, а також у пацієнтів віком понад 60 років із ФР.

**Висновок.** Носійство G1691A алелі гена фактора V коагуляції (Лейденської мутації) в пацієнтів із реактивним тромбоцитозом, лейкоцитозом і вторинною поліцитемією збільшує ризик розвитку тромбозів, у першу чергу за рахунок пацієнтів без ФР у віковій категорії до 60 років.

**Ключові слова:** алель G1691A гена фактора V коагуляції, Лейденська мутація, тромботичні ускладнення, реактивний тромбоцитоз, реактивний лейкоцитоз, вторинна поліцитемія.

## ВСТУП

Тромботичні ускладнення в артеріальному та венозному руслі посідають одне з провідних місць у структурі захворюваності в усьому світі. Крім класичних факторів ризику (ФР) артеріальних і венозних тромбозів, деякі автори до тригерів розвитку останніх відносять реактивні зміни показників периферичної крові (РЗПК) і маркери спадкової тромбофілії.

Результати низки досліджень показали, що підвищення кількості лейкоцитів асоціюється зі зростанням ризику як транзиторних ішемічних атак, так і ішемічних інсультів (ІІ), інфаркту міокарда (ІМ) і серцево-судинної смертності (ССС). Так, за даними масштабного багаточентрового випробування з включенням понад 18 тисяч осіб, зростання рівня лейкоцитів і нейтрофілів понад референтну межу в 1,4 раза та 1,5 раза відповідно збільшує ризик ІІ, ІМ і ССС протягом 1,9 року [5]. У дослідженні RETROVE з включенням 800 осіб доведено, що кількість моноцитів понад  $0,7 \times 10^9/\text{л}$  збільшує ризик венозних тромбозів в 2,1 раза [10]. Також є данні, що реактивний тромбоцитоз і вторинну поліцитемію пов'язано з підвищенням в 5,3 раза та 1,8 раза відповідно ризику судинних подій у венозному руслі [4, 8].

Поряд із «класичними» ФР і РЗПК, значний внесок у формування ризику тромбозів робить наявність протромбогенного генотипу [9]. Асоціація гематологів Великої Британії (BSH), Комітет стандартів у гематології Великої Британії (BCSH) та Асоціація медичної генетики Сполучених Штатів Америки (ACMG) визначили найбільш значущі протромботичні генетичні детермінанти та розробили клінічні рекомендації щодо стандартів діагностики спадкових тромбофілій у контексті клінічного ведення пацієнтів із венозними та артеріальними васкулярними епізодами, а також патологією вагітних.

Рекомендації BSH охоплюють протромбогенні мутації, за наявності яких ризик венозних тромбозів зростає у два та більше разів. Це недостатність анти-тромбіну, протеїнів С і S, Лейденська мутація фактора V та алейний варіант *G20210A* гена протромбіну. ACMG обмежує коло своїх рекомендацій виключно Лейденською мутацією фактора V та алейним варіантом *G20210A* гена протромбіну [1, 6, 13].

Найчастішою спадковою причиною тромбозу серед представників європейської раси є резистентність до активованого протеїну С (АПС). Фенотип, що проявляється вродженою резистентністю до АПС, у 95% випадків обумовлено мутацією гена, що кодує V фактор коагуляції – проакцелерин [14]. Мутацію, яка виникає внаслідок нуклеотидної заміни гуаніну на аденін у позиції 1691, названо Лейденською. Інша назва мутації – алейний варіант *G1691A* фактора коагуляції V.

У загальній популяції Лейденська мутація визначається в 20% випадків усіх тромбозів, а в родинах

зі спадковою тромбофілією її розповсюдженість сягає 50%. Твердження про вагомість внеску мутаційної алелі у виникнення венозних тромботичних подій підтримує масштабний мета-аналіз, в який включено 46 досліджень. Відповідно до нього, гетерозиготне носійство *G1691A* алелі гена фактора V коагуляції збільшує ризик венооклюзій у 3,5 раза, а гомозиготне – у 7,8 раза [11].

Наразі діють технічний стандарт і рекомендації ACMG щодо проведення тестування на наявність маркерів спадкової тромбофілії в осіб із кардіоваскулярними епізодами. Вони передбачають рутинне визначення Лейденської мутації в пацієнтів з артеріальними тромбозами за умови маніфестації ІМ у жінок віком до 50 років, які курять, а також у хворих тієї ж вікової групи з артеріальними тромбозами, в яких відсутні незалежні ФР [6]. Дослідження N. Van de Water і співавт. підтвердило доцільність скринінгу на наявність *G1691A* алелі гена фактора V коагуляції в пацієнтів з ІМ, який виник до 50 років, і без клінічно значущого коронаростенозу. Так, серед пацієнтів з ІМ віком до 50 років і клінічно незначним стенозом коронарних судин Лейденська мутація визначається в 14,6% випадків, натомість у когорті старших за 50 років – лише в 3,4% епізодів. В аналізі визначено, що в осіб віком до 50 років, носійство цієї мутації збільшує ризик виникнення артеріальних тромбозів у 4,7 раза, а в загальній когорті з інтактними коронарними судинами – у 2,9 раза [12].

Отже, результати більшості досліджень свідчать, що ФР належать до більш потужних тригерів тромботичних епізодів, наявність яких нівелює протромбогенний потенціал носійства спадкової тромбофілії. Проте наразі відсутні дані щодо оцінки внеску Лейденської мутації в осіб як із реактивними змінами ПК, так і ФР тромботичних ускладнень (ТУ).

**Мета роботи** – визначити внесок носійства алейного варіанта *G1691A* гена V фактора коагуляції (Лейденської мутації) в розвиток ТУ залежно від наявності ФР судинних подій в осіб із РЗПК (реактивним лейкоцитозом, тромбоцитозом і вторинною поліцитемією).

**Матеріали і методи.** Проаналізовано результати загальноклінічного та молекулярно-генетичного обстеження 152 пацієнтів із РЗПК тривалістю два місяці і більше, включаючи 31 особу (20,39%) із ТУ в анамнезі.

Когорти пацієнтів із ФР і без них склали 71 (46,71%) і 81 (53,49%) особу відповідно. Судинні епізоди в когорті осіб із ФР мали місце в 24 пацієнтів (33,80%), а без них – у 7 (8,64%) осіб.

Клінічні дані та результати лабораторних обстежень осіб отримано шляхом збирання анамнезу та обробки медичної документації, а саме історій хвороб, виписних епікризів із них та амбулаторних карт пацієнтів, яким проводили диференційну діагностику між вторинними змінами в ПК і мієлопроліферативними неоплазіями (МПН). Пацієнтів, яким не верифіковано МПН, було

рандомізовано на осіб із тромбозами в анамнезі та без них. Наявність тромбозів у пацієнтів підтверджувалась відповідним записом у медичних картах амбулаторного або стаціонарного хворого. У дослідження включали осіб із тромбозами як в артеріальному, так і в венозному руслі. Визначали тривалість РЗПК та акцентували увагу на тому, що виникнення судинного епізоду відбувалось після появи мінімальних РЗПК.

В усіх осіб реєстрували факт наявності або відсутності такого інтегрального клінічного фактора розвитку судинних ускладнень, як вік понад 60 років. Серед ФР для проведення статистичного аналізу обрали такі: куріння, надмірна маса тіла, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок. Усі хворі з наявністю будь-якого фактора об'єднано в загальну групу пацієнтів із ФР. Зауважимо, що оцінку чоловічої статі як фактора розвитку кардоваскулярних епізодів не проводили.

Визначали носійство нуклотидного варіанта *G1691A* гена фактора V коагуляції (Лейденської мутації) за допомогою аналізу довжин рестрикційних фрагментів продуктів алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (АС-ПЛР) із подальшою рестрикцією ампліфікату ендонуклеазою *Hind III* (Fermentas, Литва) та гель-електрофорезу. Специфічні олігонуклеотидні праймери розроблено на підставі раніше опублікованих нуклеотидних послідовностей [3, 7].

Порівняння категоріальних показників здійснювали за критерієм Фішера в двопільному варіанті. Ступінь взаємозв'язку між категоріальними показниками виражали у вигляді відносного ризику (ВР) із відповідними довірчими інтервалами (ДІ). Твердження про наявність істотних розбіжностей припускали за вірогідності помилки менше від 0,05. Статистичну обробку результатів здійснювали на персональному

комп'ютері. Цифрові дані аналізували за допомогою програмного забезпечення пакету Statistica 10,0 (StatSoft, США) та за допомогою програми «Excel» із пакету «Microsoft office 2010».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що в осіб із РЗПК ФР збільшують частоту виникнення тромбозів. Так, у загальній когорті обстежених судинні епізоди спостерігали частіше за наявності в них ФР, ніж за їх відсутності (24 із 71 проти 7 із 81,  $p=0,0002$ ). У пацієнтів із реактивним тромбоцитозом, лейкоцитозом і вторинною поліцитемією ФР збільшували ймовірність судинних епізодів в 1,99 раза (ВР=1,99; 95% ДІ 1,48-2,67).

У пацієнтів із РЗПК Лейденську мутацію виявлено в 5,92% випадків (9 носіїв). В осіб із ТУ алельний варіант *G1691A* гена фактора V виявляли частіше, ніж у пацієнтів без них ( $p=0,030$ ) (табл. 1). Розраховано, що носійство цієї мутації збільшувало ризик виникнення ТУ в 3,05 раза (ВР=3,05; 95% ДІ 1,54-6,03).

У подальшому проаналізовано внесок носійства Лейденської мутації в розвиток ТУ за наявності в пацієнтів ФР судинних епізодів і такого критерію, як вік понад 60 років. Частота *G1691A* алелі гена фактора V коагуляції серед осіб із ФР становила 4,22% (3 носії), а в пацієнтів без них – 7,40% (6 носіїв). У пацієнтів із ФР частота ТУ не різнилася серед носіїв мутації та осіб із диким типом алелі ( $p=0,262$ ). Натомість у когорті осіб без ФР тромбози мали місце частіше на тлі носійства нуклеотидного варіанту *G1691A* гена фактора V коагуляції, ніж в пацієнтів із диким типом алелі ( $p=0,007$ ) (табл. 1). Доведено, що ймовірність розвитку ТУ за наявності Лейденської мутації в осіб без ФР становить 10,57 (ВР=10,57; 95% ДІ 2,60-42,87).

Таблиця 1

### Частота *G1691A* алелі та тромбозів у її носіїв серед пацієнтів із реактивними змінами в периферичній крові

Група		n	n (%)			P
			Загальна кількість носіїв <i>G1691A</i> алелі	Тромбоз у <i>G1691A</i> позитивних	Тромбоз у <i>G1691A</i> негативних	
Із ФР	Загальна група	71	3 (4,22)	2 (66,66)	22 (32,35)	0,262
	Старші 60 р.	31	2 (6,45)	1 (6,45)	16 (55,17)	1,000
	Молодші 60 р.	40	1 (2,50)	1 (100)	5 (12,82)	0,150
Без ФР	Загальна група	81	6 (7,40)	3 (50,00)	4 (5,33)	0,007
	Старші 60 р.	8	1 (12,50)	0	1 (14,28)	1,000
	Молодші 60 р.	73	5 (6,84)	3 (60,00)	3 (4,41)	0,003
ЗК	Старші 60 р.	39	3 (7,69)	1 (33,33)	17 (47,22)	1,000
	Молодші 60 р.	113	6 (5,31)	4 (2,67)	8 (7,47)	0,010
	Загальна група	152	9 (5,92)	5 (55,55)	26 (18,18)	0,030

Примітка: ЗК – загальна когорта.

Після стратифікації пацієнтів відповідно до віку понад і менше від 60 років виявлено, що в осіб молодшої вікової групи тромботичні епізоди були частішими за носійства Лейденської мутації, ніж у пацієнтів із диким типом алелі даного гена ( $p=0,010$ ). Відносний ризик виникнення ТУ за наявності алельного варіанта *G1691A* гена фактора V коагуляції становив 16,83 (BP=16,83; 95% ДІ 3,43-82,41). У пацієнтів старшої вікової групи носійство мутації не впливало на збільшення частоти тромбозів ( $p=1,000$ ) (табл. 1).

Після стратифікації пацієнтів із ФР і без них відповідно до вікових підгруп визначено, що в носіїв Лейденської мутації ТУ трапляються частіше саме в осіб без ФР віком до 60 років ( $p=0,003$ ). Проте частота судинних епізодів не різнилась у пацієнтів із ФР віком понад і менше від 60 років ( $p=1,000$  і  $p=0,150$  відповідно), а також в осіб без ФР старшої вікової групи ( $p=1,000$ ) (табл. 1).

Ризик розвитку тромботичних подій в осіб без ФР віком до 60 років становив 16,75 (BP=16,75; 95% ДІ 3,44-81,50).

Отже, підтверджено, що «класичні» тригери розвитку тромбозів своєю потужністю спроможні невілювати внесок маркерів спадкової тромбофілії в зростання частоти розвитку судинних ускладнень за транзиторних реакцій у ПК.

У більшості досліджень вплив спадкової тромбофілії на ризик виникнення судинних ускладнень за наявності «класичних» факторів серцево-судинного ризику визначали в осіб без змін у ПК або з клональними гематологічними захворюваннями. Так, у дослідженні

F. Van de Water і співавт. підтверджено, що Лейденська мутація та *G20210A* алель гена фактора II коагуляції є більш потужними предикторами тромбозу в осіб віком до 50 років без значущого коронаростенозу, ніж у пацієнтів старшої вікової групи [12]. Подібний результат отримано і в когорті осіб із клональними МПН. Зокрема, V. De Stefano та співавт. довели, що після стратифікації хворих на Ph-негативні МПН відповідно до їх віку збільшення ризику виникнення тромбозів, обумовлене носійством *G1691A* алелі гена фактора V або *G20210A* алелі гена фактора II коагуляції, зберігається лише в пацієнтів віком до 60 років [2].

Отже, виявлені нами тенденції в цілому збігаються з результатами подібних досліджень, а також свідчать про доцільність моніторингу наявності Лейденської мутації в осіб віком до 60 років із тромбозами та транзиторними змінами в ПК без ФР.

**Висновок.** Носійство *G1691A* алелі гена фактора V коагуляції (Лейденської мутації) в пацієнтів із реактивним тромбоцитозом, лейкоцитозом і вторинною поліцитемією збільшує ризик розвитку тромбозів переважно за рахунок пацієнтів віком до 60 років без ФР.

Перспективи подальших досліджень. Заплановано подальше розширення та уточнення знань про загальноклінічні та молекулярно-генетичні тригери розвитку тромботичних ускладнень з оцінкою їх взаємодії в пацієнтів із реактивними змінами в крові та гематологічними захворюваннями, що дозволить оптимізувати тактику їх ведення, знизити ризик розвитку серцево-судинних подій і підвищити рівень загального виживання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Baglin T., Gray E., Greaves M. Br. J. Haematol. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. 2010. Vol. 149. P. 209-220.
2. De Stefano V., Za T., Rossi E. Haematologica. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. 2009. Vol. 94. P. 733-737.
3. Gandrille S., Alhenc-Gelas M., Aiach M., Fibrinolysis. A rapid screening method for the factor V Arg506>Gln mutation. 1995. Vol. 6 (3). P. 245-248.
4. Giri S., Dilipbhai Mehta K., Vijaya R. Secondary Polycythemia and the Risk of Venous Thromboembolism (VTE) Among Hospitalized Patients in the United States. Bhatt Blood. 2016. P. 128:1427;
5. Grau A. J., Boddy A. W., Dukovic D. A., Buggle F., Lichy C., Brandt T., Hacke W. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. Stroke. 2004. Vol. 35, P. 1147-1152.
6. Grody W., Matteson C., Palomaki G. American College of Medical Genetics. Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories 2006 Edition. Technical Standards and Guidelines: Venous Thromboembolism (Factor V Leiden and Prothrombin 20210G>A Testing): A Disease-Specific Supplement to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories. Available from [http://www.acmg.net/Pages/ACMG\\_Activities/stds-2002/fv-pt.htm](http://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/fv-pt.htm).
7. Gupta N., Khan F., Tripathi M. Absence of factor V Leiden (G1691A) mutation, FII G20210A allele in coronary artery disease in North India. 2003. Vol. 57 (12). P. 535-542.
8. Ho K. M., Yip C. B., Duff O. J. Thromb Haemost. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04846.x. Reactive thrombocytosis and risk of subsequent venous thromboembolism: a cohort study. 2012. 10(9). P. 1768-74.

9. Lane D. Grant P. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease *Blood*. 2000. Vol. 95. P. 1517-1532.
10. Noelia Vilalta<sup>1</sup>, Miquel Vázquez-Santiago, Biel Cuevas, Raquel Macho<sup>1</sup>, Angel Remacha, Marina Carrasco, José Mateo, Juan Millón, José Manuel Soria, Juan Carlos Souto. The Relationship between Leukocyte Counts and Venous Thromboembolism: Results from RETROVE Study. *Biol. Med. Aligarh*. 2017. 9. 4. DOI: 10.4172/0974-8369.1000400
11. Segal J., Brotman D., Necochea A. Predictive Value of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A in Adults With Venous Thromboembolism and in Family Members of Those With a Mutation. *JAMA*. 2009. Vol. 301. P. 2472-2485.
12. Van de Water F.J., Lund M. Van de Water F.J. Inherited Thrombophilias MI. 2000. Vol. 36. P. 717-722.
13. Walker I., Greaves M., Preston F. Br. Guideline Investigation and management of heritable thrombophilia. *J. Haematol*. 2001. Vol. 114. P. 512-528.
14. Zoller B., Svensson P., He X. J. Clin. Invest. – Identification of the same factor V genemutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. 1994. Vol. 94. P. 2521-2524.

## REFERENCES

1. Baglin T., Gray E., Greaves M. (2010). Br. J. Haematol. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia, 149, 209-220.
2. De Stefano V., Za T., Rossi E. (2009). *Haematologica*. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia, 94, 733-737.
3. Gandrille S., Alhenc-Gelas M., Aiach M. (1995). *Blood Coagul. Fibrinolysis*. A rapid screening method for the factor V Arg506>Gln mutation, 6 (3), 245-248.
4. Giri S., Dilipbhai Mehta K. Vijaya R. (2016). Secondary Polycythemia and the Risk of Venous Thromboembolism (VTE) Among Hospitalized Patients in the United States. *Bhatt Blood*, 128, 1427.
5. Grau A. J., Boddy A. W., Dukovic D. A., Buggle F., Lichy C., Brandt T., Hacke W. (2004). Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke*, 35, 1147-1152.
6. Grody. W., Matteson C., Palomaki G. (2002). American College of Medical Genetics. Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories 2006 Edition. Technical Standards and Guidelines: Venous Thromboembolism (Factor V Leiden and Prothrombin 20210G>A Testing): A Disease-Specific Supplement to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories. Available from [http://www.acmg.net/Pages/ACMG\\_Activities/stds-2002/fv-pt.htm](http://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/fv-pt.htm).
7. Gupta N., Khan F., Tripathi M. (2003). Absence of factor V Leiden (G1691A) mutation, FII G20210A allele in coronary artery disease in North India. *IJMS*, 57 (12), 535-542.
8. Ho KM1, Yip CB, Duff O. J. (2012). Reactive thrombocytosis and risk of subsequent venous thromboembolism: a cohort study. *Thromb Haemost*. 10(9), 1768-74. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04846.x.
9. Lane D. Grant P. (2000). Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease *Blood*., 95, 1517-1532.
10. Noelia Vilalta, Miquel Vázquez-Santiago, Biel Cuevas, Raquel Macho, Angel Remacha, Marina Carrasco, José Mateo, Juan Millón, José Manuel Soria, Juan Carlos Souto (2017). The Relationship between Leukocyte Counts and Venous Thromboembolism: Results from RETROVE Study., *Biol Med (Aligarh)*, 9,4. DOI: 10.4172/0974-8369.1000400.
11. Segal J., Brotman D., Necochea A. (2009). Predictive Value of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A in Adults With Venous Thromboembolism and in Family Members of Those With a Mutation. *JAMA*, 301, 2472-2485.
12. Van de Water F.J., Lund M. (2000). Van de Water F.J. Inherited Thrombophilias and MI, 36, 717-722.
13. Walker I., Greaves M., Preston F. (2001). Guideline Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br. J. Haematol.*, 114, 512-528.
14. Zoller B., Svensson P., He X. (1994). Identification of the same factor V genemutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J. Clin. Invest.*, 94, 2521-2524.

*Резюме***ВКЛАД НОСИТЕЛЬСТВА АЛЛЕЛЬНОГО ВАРИАНТА G1691A ГЕНА V ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ В РАЗВИТИЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЛИЦ С ВТОРИЧНЫМ ЛЕЙКОЦИТОЗОМ, ТРОМБОЦИТОЗОМ И ЭРИТРОЦИТОЗОМ****О. Ю. Мищенко, О. М. Костюкевич, Л. К. Беньковская, А. Н. Кравченко**

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины», Государственного управления делами, г. Киев, Украина.

Кроме «классических» факторов риска (ФР) артериальных и венозных тромбозов, некоторые авторы к триггерам развития последних относят реактивные изменения показателей периферической крови (ПК) и маркеры наследственной тромбофилии. Результаты большинства исследований свидетельствуют, что «классические» ФР сосудистых тромботических эпизодов принадлежат к мощным стимулам их развития, наличие которых нивелирует протромбогенный потенциал носительства наследственной тромбофилии и реактивных изменений в ПК (РИПК). Однако на сегодняшний день отсутствуют данные по оценке вклада Лейденской мутации (аллель *G1691A* гена проакцелерина фактора V свертывания) в группе лиц как с РИПК, так и с ФР тромботических осложнений (ТО).

**Цель работы** – определить вклад носительства аллельного варианта *G1691A* гена V фактора свертывания в развитие ТО в зависимости от наличия ФР сосудистых событий у лиц с РИПК (реактивным лейкоцитозом, тромбоцитозом и вторичной полицитемией).

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты общеклинического и молекулярно-генетического обследования 152 пациентов с РИПК длительностью два месяца и более, включая 31 человека (20,39%) с ТО в анамнезе. Когорты пациентов с ФР и без них составили 71 (46,71%) и 81 (53,49%) человек соответственно. Сосудистые эпизоды в группе лиц с ФР выявлены у 24 пациентов (33,80%), без них – у 7 (8,64%).

**Результаты исследования и их обсуждение.** У пациентов с РИПК Лейденская мутация выявлена в 5,92% случаев (9 носителей). У лиц с ТО она определялась, чем в группе без ТО (5 из 31 против 4 из 121,  $p=0,030$ ). В общей группе лиц с РИПК носительство Лейденской мутации увеличивало риск ТО в 3,05 раза (относительный риск – ОР=3,05; 95% доверительный интервал – ДИ 1,54-6,03). У пациентов без ФР и лиц возрастом до 60 лет тромбозы имели место чаще при носительстве нуклеотидного варианта *G1691A* гена фактора V свертывания, чем при наличии дикого типа аллели (3 из 6 против 4 из 75,  $p=0,007$  и 4 из 6 против 8 из 107;  $p=0,010$  соответственно). Вероятность развития тромбоза среди носителей Лейденской мутации у лиц с ТО без ФР и у пациентов младшей возрастной группы составляла 10,57 (95% ДИ 2,60-42,87) и 16,83 (95% ДИ 3,43-82,41) соответственно. Риск развития тромботических событий у лиц без ФР возрастом до 60 лет составил 16,75 (ОР=16,75; 95% ДИ 3,44-81,50). Однако частота и риск развития тромбозов не возрастали у лиц с ФР, у пациентов более 60 лет, а также в группе с ФР после 60 лет.

**Вывод.** Носительство *G1691A* аллели гена фактора V свертывания (Лейденской мутации) у пациентов с реактивным тромбоцитозом, лейкоцитозом и вторичной полицитемией увеличивает риск развития тромбозов преимущественно за счет пациентов без ФР возрастом до 60 лет.

**Ключевые слова:** аллель *G1691A* гена фактора V свертывания, Лейденская мутация, тромботические осложнения, реактивный тромбоцитоз, реактивный лейкоцитоз, вторичная полицитемия.

## Summary

### THE VALUE OF THE CARRIER OF THE ALLELIC VARIANT G1691A OF THE GENE OF FACTOR V OF COAGULATION TO THE DEVELOPMENT OF THROMBOTIC COMPLICATIONS DEPENDING ON THE PRESENCE OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PERSONS WITH SECONDARY LEUKOCYTOSIS, THROMBOCYTOSIS AND ERYTHROCYTOSIS

O. Y. Mishcheniuk, O. M. Kostiukovich, L. K. Benkovska, A. N. Kravchenko

State Institution of Sciences «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

**Aim.** Besides the «Classical» Risk Factors (RF) for Arterial and Venous Thrombosis, some authors, as triggers for the dynamic from the preceding ones refer to reactive changes in Peripheral Blood (PB) counts and markers of Hereditary Thrombophilia. The results of most studies indicate that the «Classical» Risk Factors (RF) for Vascular Thrombotic Episodes are strong triggers of their development, the presence of which eliminates the Pro-thrombogenic potential of carrier of the Hereditary Thrombophilia and reactive changes in Peripheral Blood (PB) (RChPB). However, at present there is no figures regarding the assessment of contribution of the Leiden Mutation in the cohort with both reactive changes in Peripheral Blood (PB) and Risk Factors (RF) for Thrombotic Complications (ThC).

**Results and discussion.** In patients with reactive changes in the Peripheral Blood (PB), the Leiden Mutation occurs in 5,92% of cases (9 carriers). In individuals with Thrombotic Complications (ThC), the Allele G1691A of the Proaccelerin Gene is determined more often than in a cohort without them (5 out of 31 vs 4 out of 121;  $p=0,030$ ). In the general cohort of individuals with reactive changes in Peripheral Blood (PB), carriage of the Leiden Mutation increased the risk of Thrombotic Complications (ThC) by 3,05 times (Relative Risk (RR) = 3,05; 95% Confidence Interval (CI) = 1,54-6,03). In patients without Risk Factors (RF) and people under 60 years of age, Thrombosis occurred more often with the Nucleotide Variant of Allele G1691A of the Gene V of Coagulation Factor than with the Allele of wild-type (3 out of 6 vs 4 out of 75;  $p=0,007$  and 4 out of 6 vs 8 out of 107;  $p=0,010$ , respectively). The probability of developing of Thrombosis with carriage the Allele G1691A of the Proaccelerin Gene in patients with Thrombotic Complications (ThC) without Risk Factors (RF) and in younger patients was 10,57 (95% Confidence Interval (CI) = 2,60-42,87) and 16,83 times (95% Confidence Interval = 3,43-82,41), respectively. The risk of Thrombotic events in people without Risk Factors (RF) younger than 60 years is 16,75 times (Relative Risk (RR) = 16,75; 95% Confidence Interval (CI) = 3,44-81,50). However, the frequency and risk of Thrombosis did not increase in individuals with Risk Factors (RF), in patients over 60 years of age or in a cohort with Risk Factors over 60 years of age.

**Conclusion.** Carriage the Allele G1691A of the Gene V of Coagulation Factor in patients with reactive Thrombocytosis, Leukocytosis and Secondary Polycythemia increases the risk of Thrombosis primarily due to patients without Risk Factors (RF) younger than 60 years.

**Keywords:** allele G1691A the coagulation factor V gene (factor V Leiden), thrombotic complications, reactive thrombocytosis, reactive leukocytosis, secondary polycythemia.

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 2.08.2019