

doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-18-32



Оригинальная статья/Original article

Факторы риска венозных и артериальных тромбозов у молодых женщин вне беременности

Н.К. Вереина[✉], ORCID: 0000-0003-0678-4224, e-mail: vereinanata@yandex.ru

Т.В. Мовчан, ORCID: 0000-0003-3203-7791

В.С. Чулков, ORCID: 0000-0002-0952-6856

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить влияние факторов, независимо ассоциированных с артериальными и венозными тромбозами у женщин в возрасте 18–44 лет вне беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование по типу «случай – контроль» были включены 319 женщин: в группу «Случаи» вошли 134 пациентки с верифицированными артериальными и венозными тромбозами, в «Контроль» – 185 пациенток без тромбозов. *Критерии включения:* возраст 18–44 лет; наличие первого эпизода инструментально верифицированного артериального или венозного тромбоза; согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения:* беременность, установленная акушером-гинекологом, на момент развития тромбоза и/или положительные результаты теста на бета-ХГЧ; послеродовой период до 6 недель на момент развития тромбоза; ментальные расстройства и психические заболевания, затрудняющие контакт. Всем женщинам осуществлялся клинический осмотр, сбор соматического и акушерского анамнеза, анализ медицинской документации, биохимическое исследование, тестирование на наследственные и приобретенные тромбофилии. Для количественной оценки независимых взаимосвязей факторов риска с тромботическими событиями использован метод множественной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В структуре преобладали венозные тромбозы (75%), артериальные тромбозы (25%) были преимущественно представлены ишемическими инсультами, инфаркт миокарда был у трех пациенток (2,2%). Наиболее частым триггером тромбоза являлось применение комбинированных гормональных контрацептивов в сочетании с другими провоцирующими факторами. У 23 женщин (17,2%) триггер тромбоза установить не удалось. В группе «Случаи» оказалась значимо выше доля женщин ≥ 40 лет; интенсивность курения; большая частота отягощенного семейного анамнеза по ВТЗО до 50 лет у родственников 1-й линии родства, дислипидемии, гиперфибриногенемии, коморбидности, наличия тромбофилий высокого риска. Независимыми факторами, ассоциированными с развитием артериальных и венозных тромбозов у молодых женщин, оказались: наличие заболеваний желчного пузыря (ОШ = 12,1, 95% ДИ 2,5–67,5), наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ = 10,2; 95% ДИ 3,6–29,1); уровень общего холестерина (ОШ = 7,7; 95% ДИ 4,4–13,5); болезни органов дыхания (ОШ = 3,7; 95% ДИ 1,0–11,5); применение комбинированных гормональных контрацептивов (ОШ = 3,4 ДИ 1,7–6,8); варикоз вен нижних конечностей (ОШ = 2,5; 95% ДИ 1,0–4,9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выделение наиболее важных факторов риска для артериальных и венозных тромбозов позволит расширить понимание единых патогенетических процессов тромбообразования в популяции женщин фертильного возраста и совершенствовать их персонализированное прогнозирование и раннюю профилактику.

Ключевые слова: факторы риска, артериальные тромбозы, венозный тромбоземболизм, женщины, молодой возраст

Для цитирования: Вереина Н.К., Мовчан Т.В., Чулков В.С. Факторы риска венозных и артериальных тромбозов у молодых женщин вне беременности. *Атеротромбоз.* 2020;(1):18–32. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-18-32.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk factors venous and arterial thrombosis in young women out of pregnancy

Natalya K. Vereina[✉], ORCID: 0000-0003-0678-4224, e-mail: vereinanata@yandex.ru

Tatiana V. Movchan, ORCID: 0000-0003-3203-7791

Vasily S. Chulkov, ORCID: 0000-0002-0952-6856

South Ural State Medical University; 64, Vоровskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Absrtact

INTRODUCTION: to assess the influence of factors independently associated with arterial and venous thrombosis in women aged 18–44 years outside pregnancy.

MATERIAL AND METHODS. The case-control study included 319 women: the cases group included 134 patients with verified arterial and venous thrombosis, the control group included 185 patients without thrombosis. Inclusion criteria: age 18–44 years; the presence of the first episode of instrumentally verified arterial or venous thrombosis; consent to participate in the study. Exclusion criteria: pregnancy; the postpartum period up to 6 weeks at the time of thrombosis; mental disorders and mental illness. All women underwent clinical examination, collection of somatic and obstetric history, testing for biochemical parameters, hereditary and acquired thrombophilia. To quantify the independent relationships of risk factors with thrombotic events, the multiple logistic regression method was used.

RESULTS. In the group of cases, venous thrombosis was in 75% women, arterial thrombosis – in 25%. Ischemic strokes prevailed in the structure of arterial thrombosis. The most common trigger was the use of estrogen-progestin containing contraceptives in combination with other risk factors. In 23 cases (17.2%) the thrombosis were unprovoked. The proportion of women ≥ 40 years old, smoking intensity; family history of VTE in relatives up to 50 years of age, dyslipidemia, hyperfibrinogenemia, comorbidity, and the presence of thrombophilia met with a higher frequency in the group of cases. Independent factors associated with the development of arterial and venous thrombosis in young women were: the presence of diseases of the gallbladder (OR = 12.1 95% CI 2.5–67.5), cardiovascular diseases (OR = 10.2; 95% CI 3.6–29.1); total cholesterol level (OR = 7.7; 95% CI 4.4–13.5); respiratory diseases (OR = 3.7; 95% CI 1.0–11.5); the use of combined hormonal contraceptives (OR = 3.4; 95% CI 1.7–6.8); varicose veins of the lower extremities (OR = 2.5; 95% CI 1.0–4.9).

CONCLUSION. The identification of the most important risk factors for arterial and venous thrombosis will expand the understanding of the common pathogenetic way of thrombosis in a population of women of childbearing age and improve their personalized prognosis and early prevention.

Keywords: risk factors, arterial thrombosis, venous thromboembolism, women, young age

For citation: Vereina N.K., Movchan T.V., Chulkov V.S. Risk factors venous and arterial thrombosis in young women out of pregnancy. *Aterotromboz = Atherothrombosis.* 2020;(1):18–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-18-32.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к проблеме тромбозов среди молодых женщин обусловлен как специфическими особенностями популяции (фертильный возраст, применение комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), так и возрастающей распространенностью традиционных и новых, связанных с урбанизацией и изменением стиля жизни, факторов сердечно-сосудистого риска у лиц 18–44 лет [1–3]. Обычно проблема тромбозов у молодых женщин ассоциируется преимущественно с венозными тромбозами, осложненными венозными тромбозами (ВТЭО) [4]. По данным L.A. Heinemann et al., заболеваемость ВТЭО у молодых женщин составляет от 5 до 10 случаев на 10000 женщин-лет. Это превышает референсный диапазон (0,5 до 1 случая на 10000 женщин-лет), который часто используется в качестве базового риска в исследованиях, оценивающих осложнения при применении КГК [4]. Распространенность артериальных тромбозов у молодых лиц в основном представлена сведениями о частоте ишемических

инсультов и инфарктов миокарда. Так, по сводным эпидемиологическим данным, представленным в обзоре J. Putaala, частота ишемического инсульта у лиц 15–45 лет за последние три десятилетия в среднем составляла от 3,4 до 21,7 на 100000 населения, имея тенденцию к росту [5]. При этом отмечены гендерные различия: по данным Helsinki Young Stroke Registry, включающем сведения о 1008 случаях ишемического инсульта у молодых лиц в возрасте от 20 до 35 лет, его частота у женщин превышала такую у мужчин [6]. Подобная тенденция наблюдается и при инфаркте миокарда. Абсолютная частота инфаркта миокарда у молодых женщин низкая. По результатам масштабного французского исследования A. Weill et al., обобщившего данные о 4945088 женщинах в возрасте 15–49 лет, даже при использовании КГК частота инфаркта миокарда составила всего 7 на 100000 женщин, ишемического инсульта – 19 на 100000 [7]. Вместе с тем в исследовании M. Izadnegahdar et al. при изучении 70628 случаев госпитализаций и 30-дневной летальности при инфаркте

миокарда в Канаде с 2001 по 2009 г. значимый прирост заболеваемости установлен только у женщин в группе до 55 лет (+1,7% в год; $p = 0,04$). В этой же группе чаще наблюдался летальный исход в сравнении с мужчинами, сопоставимыми по возрасту (ОШ – 1,61; 95% ДИ: 1,25–2,08 [8]). Очевидно, что несмотря на низкую частоту событий, каждый случай фатальной ТЭЛА, ишемического инсульта или инфаркта миокарда у молодой женщины имеет высокую социальную и клиническую значимость и имеет особенности профилактики и лечения [9–11].

Существует и другой аспект проблемы, связанный с долгосрочным прогнозом. С 90-х гг. XX в. по настоящее время Prandoni P. et al. активно разрабатывается теория о наличии общих факторов риска и взаимосвязи механизмов образования артериальных и венозных тромбозов, интегрально отражающих процессы активации системы гемостаза под влиянием инфекционных, иммунных, метаболических факторов, что имеет важное клиническое значение [12–16]. Например, было установлено, что наличие в анамнезе ВТЭО, особенно неспровоцированного, тесно связано с более быстрым прогрессированием атеросклероза и большей частотой ишемических событий в последующем [17]. В когортном исследовании Maino A. et al. подтверждена роль формирования протромботического статуса именно у молодых женщин в повышении риска рецидивов инфаркта миокарда и ишемического инсульта [18]. Оценка вклада факторов риска в вероятность развития тромбоза у молодых лиц, с учетом гендерных особенностей, представляется актуальной как с научной, так и с практической точки зрения. Ранняя модификация их патогенного воздействия, включая немедикаментозные и медикаментозные методы коррекции, может являться действенной мерой по улучшению жизненного прогноза [16].

Цель исследования. Оценить влияние факторов, независимо ассоциированных с

артериальными и венозными тромбозами, у женщин в возрасте 18–44 лет вне беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемая популяция: женщины, направленные на консультацию в городской отдел патологии гемостаза г. Челябинска в период с 2010 по 2020 г. *Тип исследования:* «случай – контроль». «Случаи» – женщины с развившимся венозным или артериальными тромбозами. «Контроль» – женщины без артериальных и венозных тромбозов, обратившиеся на этапе предгравидарной подготовки. *Метод выборки:* сплошной по мере обращения. *Критерии включения:* возраст 18–44 лет; наличие первого эпизода инструментально верифицированного артериального или венозного тромбоза; согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения:* беременность, установленная акушером-гинекологом, на момент развития тромбоза и/или положительные результаты теста на бета-ХГЧ; послеродовой период до 6 недель на момент развития тромбоза; ментальные расстройства и психические заболевания, затрудняющие контакт. Тромботические осложнения на фоне беременности и в послеродовом периоде имеют ряд специфических факторов риска, поэтому не включались в настоящее исследование.

Всем женщинам осуществлялся клинический осмотр, сбор соматического и акушерского анамнеза, анализ медицинской документации, данных биохимического исследования с заполнением специально разработанной индивидуальной формы. Сравнение частоты факторов риска и наличия соматической патологии проводилось на момент манифестации первого эпизода тромбоза для группы «Случаи».

Лабораторное обследование в обеих группах включало тестирование на мутацию фактора V Лейден, мутацию в гене протромбина F II (20210 G/A) (ПЦР, амплификатор «Терцик»; реактивы «ДНК-технология»); активность антитромбина,

протеина С и S (коагулометр «Sysmax-560», реактивы «Siemens»); определение четырех критерияльных антифосфолипидных антител: волчаночный антикоагулянт (стандартизованный коагуляционный метод), антитела к кардиолипинам Ig M и Ig G, антитела к бета²-гликопротеину 1 (ИФА-анализатор – «Bio-Rad» 680, реактивы «Orgentec»). При выявлении антифосфолипидных антител проводилось повторное исследование не менее чем через 12 недель. Определение уровня антикоагулянтов проводилось не менее чем через 2 недели после завершения антикоагулянтной терапии. При установке дефицита антикоагулянтов требовалось получение результата ниже норматива не менее двух раз в отсутствии приема препаратов, способных влиять на результат (оральные контрацептивы, антикоагулянты).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; 2020). Данные в тексте после проверки на нормальность распределения и равенство дисперсий представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках при распределении, близком к нормальному, применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными (процентами) частотами. Оценка межгрупповых различий по качественным признакам проводилась с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, при ожидаемых частотах менее 10 – с поправкой Йейтса, а при ожидаемых частотах менее 5 – с помощью точного двустороннего теста Фишера. Для количественной оценки независимых взаимосвязей факторов риска с тромботическими событиями использован метод множественной логистической регрессии. Для всех видов анализа

статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

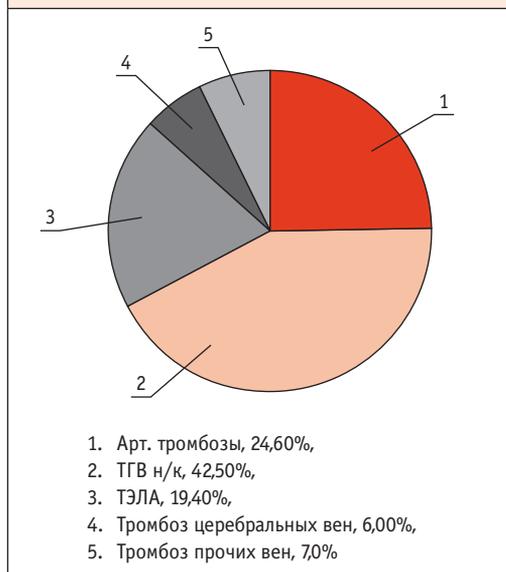
РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно критериям включения-исключения, в исследование было включено 319 пациенток. В основную группу («Случаи») вошли 134 пациентки (42%), в контрольную группу («Контроль») – 185 пациенток (58%). Структура тромбозов в основной группе представлена на *рис. 1*. Преобладали тромбозы венозной локализации – 100 случаев (74,6%), артериальные тромбозы – у 33 человек (24,6%), одна пациентка имела ТЭЛА в сочетании с тромбозом почечной артерии на фоне впоследствии установленного антифосфолипидного синдрома (АФС). В структуре венозных тромбозов у 57 (42,5%) пациенток был изолированный тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и в 26 случаях (19,5%) – ТГВ, осложненные тромбозом легочной артерии (ТЭЛА). Тромбоз церебральных вен и венозных синусов, представляющий особую группу, выявлен у восьми пациенток (6,0%). К венозным тромбозам прочих локализаций у девяти женщин (6,7%) отнесены тромбозы нижней полой вены, внутренней яремной вены, вен верхних конечностей, а также почечной вены. Имелось сочетание тромбоза нижней полой вены и почечной вены, подключичной вены и вен верхних конечностей.

Артериальные тромбозы были преимущественно ишемическими инсультами – 30 человек (22,4%), инфаркт миокарда выявлен у трех пациенток (2,2%).

Частота выявленных при активном расспросе триггеров тромбоза приведена в *табл. 1*. Из представленных данных видно, что наиболее частым фактором риска являлся прием ГКК, содержащих эстрогеновый и гестагеновый компонент преимущественно в оральной форме, в двух случаях женщины использовали вагинальные кольца. Вместе с тем лишь у 55 из 99 человек ГКК были единственным

РИСУНОК 1. Структура тромбозов в группе «Случаи» (n = 134)
FIGURE 1. The pattern of thrombosis in the Cases group (n = 134)



из установленных триггеров тромбоза. В остальных случаях они сочетались с приведенными в табл. 1 другими факторами риска. Ни у одной пациентки перед развитием тромбоза оценка риска и профилактика, согласно существующим рекомендациям [19], проведена не была. Провокационный фактор не удалось установить у 23 женщин (17,2%).

При сравнении групп оказалось, что средний возраст на момент развития тромбоза в группе «Случаи» составил $33,3 \pm 7,7$ лет; в группе «Контроль» – $31,8 \pm 6,1$ лет без значимых различий (табл. 1). Вместе с тем доля женщин ≥ 40 лет была выше в основной группе (31,3%) в сравнении с контрольной (31,3% vs 10,2%; $p < 0,05$). При сравнении семейного статуса оказалось, что в основной группе женщины чаще были замужем (82,2% vs 69,7% соответственно, $p < 0,05$). По социальному статусу в группе «Случаи» оказалось в 2,5 раза больше домохозяйек (10,1% vs 4%; без статистических

ТАБЛИЦА 1. Частота спровоцированных и неспровоцированных тромбозов в группе «Случаи» (n = 134)
TABLE 1. The incidence rates of provoked and unprovoked thrombosis in the Cases group (n = 134)

Провоцирующий фактор	n (%)
Спровоцированные тромбозы (всего)	111 (82,%)
Из них: прием комбинированных гормональных контрацептивов	99 (73,9%)
Хирургические вмешательства давностью до 1 месяца	11 (8,2%)
Постельный режим более 3-х суток	10 (7,5%)
Острая инфекция	9 (6,7%)
Длительный авиаперелет	7 (5,2%)
Иммобилизация конечности гипсовым лонгетом	6 (4,5%)
Прием глюкокортикостероидов	4 (3%)
Неспровоцированные (идиопатические) тромбозы	23 (17,2%)

различий) и меньше женщин, занятых физическим трудом на производстве и служащих (рабочие – 0,7% vs 3,4%; $p > 0,05$; служащие – 86,5% vs 95,4%; $p < 0,05$).

Об отягощенной наследственности по ВТЭО, развившихся у родственников 1-й линии родства в возрасте до 50 лет, чаще сообщали пациентки в группе «Случаи» – 16 человек (11,9%) – в сравнении с группой «Контроль» – 10 человек (5,4%), $p = 0,036$. Различий по частоте сообщений об артериальных тромбозах в семейном анамнезе для женщин до 65 лет и мужчин до 55 лет не получено.

Частота встречаемости ряда факторов сердечно-сосудистого риска в группах представлена в табл. 2.

Нами не выявлено различий по доле женщин с табакокурением, в обеих группах она составила около 15%, однако значение индекса «пачка-год» оказалось значимо выше в группе «Случаи» и составило 7,6 пачка/лет.

ТАБЛИЦА 2. Частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемых группах
TABLE 2. The frequency of risk factors for cardiovascular diseases in the study groups

Фактор риска	Группа «Случаи» n = 134	Группа «Контроль» n = 185	p
Курение	26 (14,1%)	30 (16,2%)	НД
Индекс курения «пачка-год»	7,63 ± 7,7	1,9 ± 1,8	0,005
Прием комбинированных гормональных контрацептивов (n, %)	99 (73,9%)	63 (34,1%)	< 0,001
Индекс массы тела (кг/м ²)	25,4 ± 5,9	23,7 ± 5,0	НД
Ожирение (индекс массы тела ≥30 кг/м ²) (n, %)	20 (10,8%)	19 (10,3%)	НД
Окружность талии (см)	79,8 ± 13,9	79,5 ± 13,8	НД
Глюкоза натощак в венозной крови (ммоль/л)	5,3 ± 1,14	5,1 ± 0,6	НД
Общий холестерин (ХС) (ммоль/л)	5,6 ± 1,7	4,8 ± 0,7	0,038
ХС липопротеидов высокой плотности (ммоль/л)	1,5 ± 0,6	1,9 ± 0,6	0,016
ХС липопротеидов низкой плотности (ммоль/л)	3,2 ± 1,4	2,7 ± 0,8	0,047
Триглицериды (ммоль/л)	1,6 ± 0,9	0,9 ± 0,4	0,000
Уровень фибриногена (г/л)	4,7 ± 1,3	3,9 ± 0,9	0,000

Доля женщин, использующих КГК, в основной группе на момент манифестации тромбоза в 2,2 раза превышала частоту их применения в контроле. По индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии в нашей выборке также не выявлено различий, но в основной группе среднее значение ИМТ находилось в диапазоне избыточной массы (25,4 ± 5,9 кг/м²), тогда как в группе «Контроль» – в нормальных пределах. Уровень глюкозы натощак оказался

сопоставимым. В основной группе выявлены более высокие уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и более низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности в сравнении с контролем. В группе «Случаи» также выявлена гиперфибриногенемия, достоверно превышающая контрольные показатели.

Основные различия по сопутствующей соматической патологии представлены в *табл. 3*.

ТАБЛИЦА 3. Основные различия по частоте хронической соматической патологии в исследуемых группах
TABLE 3. The main differences in the incidence of chronic somatic pathology in the study groups

Заболевания, n (%)	Группа «Случаи», n = 134	Группа «Контроль», n = 185	p
Болезни органов дыхания	15 (11,2%)	9 (4,9%)	0,058
Болезни органов кровообращения	42 (31,3%)	8 (4,3%)	< 0,001
Болезни органов пищеварения	40 (29%)	29 (15,7%)	0,004
Болезни мочевыделительной системы	18 (13,4%)	17 (9,2%)	НД
Болезни костно-мышечной и соединительной ткани	22 (16,4%)	10 (5,4%)	0,002
Наличие ≥2 хронических соматических заболеваний	84 (26,3%)	11 (3,4%)	< 0,001

ТАБЛИЦА 4. Основные различия по частоте тромбофилий в исследуемых группах
TABLE 4. The main differences in the incidence of thrombophilia in the study groups

Тромбофилии	Группа «Случаи», n = 134	Группа «Контроль», n = 185	p
Антифосфолипидный синдром – n (%)	10 (7,5%)	10 (5,4%)	НД
Дефицит антитромбина (активность менее 60%)	3 (2,2%)	0	0,04
Дефицит протеина С (активность менее 70%)	14 (10,4%)	6 (3,2%)	0,018
Дефицит протеина S (активность менее 60%)	1 (0,7%)	1 (0,5%)	НД
Мутация FV Лейден	9 (6,7%) (гомозиготы – 2 чел., гетерозиготы – 7 чел.)	1 (0,5%) (гетерозигота)	НД
Мутация в гене протромбина F II 20210A (только гетерозиготы) – 7	7 (5,2%) (только гетерозиготы)	6 (3,2%) (патологическая гомозигота – 1 чел., гетерозигота – 5 чел.)	НД
Всего указанных тромбофилий	44 (32,8%)	24 (20,0%)	< 0,001

При анализе распространенности среди изучаемой популяции сопутствующей соматической патологии выявлено, что в основной группе чаще встречаются болезни сердечно-сосудистой системы, пищеварения, опорно-двигательной системы. Нами не выявлено статистических различий в частоте заболеваний мочевыделительной системы, но в группе «Случаи» их было в 1,5 раза больше. По отдельным нозологическим формам было выявлено достоверное преобладание эссенциальной артериальной гипертензии (23,8% vs 4,9%; $p = 0,002$); варикоза вен нижних конечностей (52,2% vs 17,8%; $p = 0,01$), хронического калькулезного и бескаменного холецистита (29,9% vs 15,7%, $p = 0,002$); только в группе с тромбозами встречались ревматоидный артрит и диффузные заболевания соединительной ткани. Заболевания дыхательной системы (преимущественно хронический необструктивный бронхит и бронхиальная астма) и хронический пиелонефрит чаще встречались в группе «Случаи» без статистических различий. Два и более хронических заболевания женщины с тромбозами имели в 7,7 раза чаще в сравнении с контролем.

В молодом возрасте одним из важных факторов риска тромботических осложнений являются тромбофилии. В табл. 4 приведены данные о частоте выявления некоторых наиболее значимых наследственных и приобретенных тромбофилий. Частота антифосфолипидного синдрома (АФС), удовлетворяющего современным диагностическим критериям [20], в основной группе составила 7,5%, недостоверно превышая частоту в контрольной группе (5,4%), где наблюдался акушерский АФС. При этом циркуляция антифосфолипидных антител без полных критериев составила в основной группе 9%, в контроле – 6,5% без статистических различий. Достаточно редко встречались дефициты физиологических антикоагулянтов – антитромбина, протеинов С и S, преобладая в группе «Случаи». Мутация в гене фактора V Лейден выявлена у девяти человек (6,7%), протромбина FII 20210A – у семи (5,2%) женщин из основной группы.

Для количественной оценки независимых взаимосвязей изучаемых факторов с наличием артериальных и венозных тромбозов нами построена модель множественной логистической регрессии, где зависимой переменной

ТАБЛИЦА 5. Факторы, независимо ассоциированные с наличием артериальных и венозных тромбозов у женщин в возрасте 18–44 года (n = 134)
TABLE 5. Factors independently associated with the presence of arterial and venous thrombosis in women aged 18 to 44 years (n = 134)

Характеристика	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Наследственность, отягощенная по ВТЭО у родственников 1-й линии родства до 50 лет	1,24	0,6–2,6	0,56
Хронический холецистит	12,05	2,15–67,5	0,005
Сердечно-сосудистые заболевания	10,2	3,6–29,1	< 0,0001
Уровень общего холестерина (ммоль/л)	7,7	4,4–13,5	< 0,0001
Болезни органов дыхания	3,7	1,0–11,5	0,025
Прием комбинированных оральных контрацептивов	3,4	1,7–6,8	0,0004
Варикоз вен нижних конечностей	2,5	1,0–4,9	0,009

(p для модели в целом < 0,0001; Null model -2 Log Likelihood – 414,9)

являлось наличие или отсутствие тромбоза. Полученные данные представлены в табл. 5.

Площадь под кривой (AUC) для модели составила 0,9 с 95% ДИ 0,86–0,93; доля правильно предсказанных случаев 84,9%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время любое тромботическое событие следует рассматривать как результат индивидуальной совокупности генетических и приобретенных факторов риска. Важнейшими патогенетическими механизмами в реализации тромбоза являются эндотелиальная дисфункция, активация системы гемостаза и системный воспалительный ответ на инфекционные, иммунные, лекарственные, травматические триггеры. Индивидуальная выраженность ответа на комплекс данных воздействий в определенной степени зависит от строения и функционирования генов, контролирующих синтез факторов свертывания и противосвертывания [21]. Для оценки риска тромбоза важно наиболее полно выявить факторы риска, провести их категоризацию: провоцирующие или непровоцирующие, временные или постоянные, а также исследовать

выраженность тромботической готовности. Это имеет важное значение для определения тактики ведения и дальнейшего прогноза развития рецидива [22]. Дизайн нашего исследования «случай – контроль» не позволяет устанавливать причинно-следственные связи, но при выявлении значимых ассоциаций позволяет уточнить направление для дальнейшего клинического и научного поиска.

В структуре тромбозов у 134 женщин 18–44 лет вне беременности преобладали ВТЭО, что отражает эпидемиологическую ситуацию в популяции [3, 7, 10, 23]. Случаи сочетания венозных и артериальных тромбозов в течение короткого периода времени отмечены нами лишь при наличии АФС и в одном случае – криптогенного ишемического инсульта в сочетании с тромбозом венозных синусов. Лишь у 17,2% пациенток не удалось выявить триггерный фактор, у остальных пусковые факторы были широко известными: оперативные вмешательства, ограничение подвижности, прием гормональных препаратов. Необходимо отметить, что применение современных КГК с низкой дозой этинилэстрадиола и появление

новых типов эстрогенов позволило значительно снизить риск артериальных и венозных тромбозов [24]. По обобщенным данным эпидемиологических исследований, риск ВТЭО при использовании КГК варьирует в диапазоне 3–9/10000 человеко-лет, но при этом остается в 3–6 раз выше в сравнении с женщинами, не использующими гормональную терапию [7, 24–28]. Важно помнить, что в сочетании с другими факторами риск артериальных и венозных тромбозов на фоне использования эстроген-гестаген-содержащих препаратов может возрастать в десятки раз.

В обновленном международном руководстве по диагностике и лечению ТЭЛА от 2019 г. применение КГК отнесено к факторам умеренного риска ВТЭО (относительный риск – 2–9). Они находятся в одной группе с такими факторами, как рак, аутоиммунные заболевания, наличие центрального венозного катетера, наличие поверхностного тромбофлебита и др. [29]. В нашей работе ОШ для независимой ассоциации между развитием тромбоза и применением КГК у молодых женщин было 3,4; 95% ДИ 1,7–6,8. Лишь у 55 из 99 человек КГК были единственным из установленных триггеров тромбоза, в остальных случаях выявлена комбинация факторов риска. Это означает, что в ряде ситуаций (травма, иммобилизация, длительный авиаперелет), особенно требующих госпитализации молодой женщины, принимающей КГК, риск должен быть оценен с помощью стандартных шкал, модифицирован и, при наличии показаний, предупрежден с помощью немедикаментозных мероприятий и/или назначения профилактических доз антикоагулянтов [19]. Ни одна женщина с реализовавшимся тромбозом в нашем исследовании не получила адекватную тромбопрофилактику.

Связь между венозным и артериальным тромбозом может реализоваться через одновременное воздействие на тромбоцитарное, коагуляционное звенья и противосвертывающую систему общих факторов риска (возраст,

ожирение, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена и др.) [12–16].

Доля женщин ≥ 40 лет была выше в основной группе в сравнении с контрольной (31,3% vs 10,2%; $p < 0,05$). В систематическом обзоре Previtali E. et al. обсуждается влияние возраста как общего фактора риска для артериальных и венозных тромбозов. Так, по обобщенным данным, по мере старения повышается концентрация в плазме коагуляционных факторов V, VII, VIII, IX, фибриногена, фактора Виллебранда, ответственного за процессы адгезии тромбоцитов к сосудистому эндотелию; замедляется фибринолиз, преимущественно за счет повышения в плазме ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1); увеличивается агрегационная активность тромбоцитов и снижается тромборезистентность эндотелия [14].

Доля курильщиц в обеих группах составила 14–16%, вместе с тем нами получены различия с контрольной группой не по факту, а по интенсивности курения, что согласуется с работой Bhat V.M. et al., также установившими дозозависимый эффект между числом выкуриваемых сигарет и развитием ишемического инсульта у молодых женщин [30]. Отсутствие значимых различий по такому признанному фактору риска, как избыточная масса тела и ожирение, окружность талии, возможно, обусловлено молодым возрастом женщин (в среднем он составил 31–33 года) и особенностями выборки.

Независимым предиктором тромбозомболических, сердечно-сосудистых рисков является отягощенный семейный анамнез с развитием преждевременного сердечно-сосудистого заболевания или осложнения у родственника первой линии родства до возраста 55 лет (мужчины) или 65 лет (женщины), или развитием ВТЭО до возраста 50 лет [31]. Ограничения исследования по типу «случай – контроль» связаны с оценкой частоты не самих событий, а частоты сообщений о них пациентками, ведущей

к информационному смещению (отсутствие достоверной информации, большая заинтересованность в распросе родственников в группе «Случаи»). Вместе с тем нами получена более высокая частота сообщений о случаях ВТЭО у родственников до 50 лет в группе женщин с тромбозами (11,9% vs 5,4%; $p = 0,036$), что необходимо обязательно учитывать при сборе анамнеза. При анализе данных принято решение сохранить характеристику по отягощенной наследственности по ВТЭО в модели, несмотря на отсутствие статистического значимого коэффициента, как клинически важную детерминанту, ОШ составило 1,24 с 95%, ДИ 0,6–2,6. С учетом молодого возраста у части пациенток родители могли еще не достигнуть возраста 50 лет на момент исследования.

Выявление высокой частоты дислипидемии у женщин с тромбозами согласуется с данными ряда исследований, которые привели к пилотным исследованиям по использованию статинов для профилактики ВТЭО [14, 32, 33]. В большинстве работ подчеркивается роль гипертриглицеридемии и снижения ХС в липопротеидах высокой плотности в ассоциации с ВТЭО. В нашем исследовании при достоверной разнице по ряду атерогенных сдвигов именно уровень общего холестерина оказался независимо ассоциирован с развитием тромбоза при проведении логистической регрессии (ОШ 7,7; 95% ДИ 4,4–13,5). Гиперфибриногенемия отражает повышенные гемостатические свойства фибринового сгустка, одновременно являясь маркером воспалительного ответа и гипервязкости крови. Кроме того, как известно, фибриноген участвует в формировании тромбоцитарной пробки, присоединяясь к мембранным гликопротеиновым рецепторам IIb/IIIa на поверхности активированных тромбоцитов. Среднее значение фибриногена в основной группе (4,7 ± 1,3 г/л) не только превышало показатели в контроле, но и выходило за пределы общепринятого норматива. Возможное объяснение этому

факту – в более высокой частоте хронической соматической патологии. Так, наличие коморбидности в группе «Случаи» зарегистрировано у 26,3% пациенток в сравнении с 3,4% у женщин без тромбозов ($p < 0,05$).

В структуре соматической патологии значимое место болезней сердечно-сосудистой системы ожидаемо: как минимум артериальная гипертензия связана преимущественно с артериальными, варикоз вен нижних конечностей – с венозными тромбозами. Женщин с пороками сердца и нарушениями ритма, повышающими риск тромбоэмболических осложнений, в нашей выборке не было. Интересными, на наш взгляд, в модели оказались независимые связи тромбозов с болезнями органов дыхания. Наиболее вероятно, это косвенно отражает не факт, а именно интенсивность воздействия курения и дыхательных поллютантов в атмосферном воздухе. Как показали недавние исследования, микрочастицы, содержащие оксиды углерода, азота, серы, способны оказывать повреждающее действие на эндотелий [34]. Кроме того, через систему провоспалительных цитокинов, повышение концентрации гомоцистеина, особенно на фоне курения, они способствуют формированию гиперкоагуляционного состояния с повышением риска и венозных тромбозов [35]. Более высокая частота хронического холецистита и желчнокаменной болезни в основной группе может быть отражением нарушения обмена холестерина. В нашем исследовании 73,4% пациенток в группе «Случаи» принимали комбинированные гормональные контрацептивы. Связь между использованием КГК и повышением литогенности желчи была установлена довольно давно. Она объясняется как способностью эстрогенов повышать синтез холестерина и содержание его в желчи, так и снижением моторики желчного пузыря и желчевыводящих путей под влиянием гестагенового компонента [34].

Врожденные тромбофилии, как известно, являются редким, но значимым фактором

риска преимущественно ВТЭО, в меньшей степени увеличивая риск артериальных тромбозов [14]. Вместе с тем АФС является доказанной причиной повышения общего тромботического риска. Частота тромбофилий высокого риска в целом в группе «Случаи» составила 32,8% против 20% в контрольной группе ($p < 0,05$). Особенностью контрольной группы в нашем исследовании являлось то, что эти женщины направлялись в городской отдел патологии гемостаза на этапе планирования беременности, как правило, в связи с отягощенным акушерским анамнезом. Как известно, в ряде случаев в основе плацента-ассоциированных осложнений могут лежать врожденные и приобретенные тромбофилии, поэтому частота АФС и наследственных тромбофилий в этой группе оказалась выше, чем в общей популяции [35], что не позволило нам достичь более демонстративных различий.

В целом понимание общих патогенетических путей развития артериальных и венозных тромбозов у молодых имеет важный клинический аспект в плане раннего активного внедрения мероприятий по изменению образа жизни и общих медикаментозных подходов в группах высокого риска (гиполипидемические, антитромботические средства), которые в настоящее время являются предметом широкого изучения [1, 14, 16].

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частым триггером венозных и артериальных тромбозов у женщин 18–44 лет

являлось применение комбинированных гормональных контрацептивов в сочетании с другими провоцирующими факторами. В 17,2% случаев тромбозы были неспровоцированными.

2. У молодых женщин с реализовавшимися тромбозами оказались значимо выше: доля пациенток ≥ 40 лет; интенсивность курения; частота сообщений об отягощенном семейном анамнезе по ВТЭО до 50 лет у родственников 1-й линии родства; частота выявления дислипидемии, гиперфибриногенемии, коморбидности, тромбофилий высокого риска.

3. Наиболее важными факторами, независимо ассоциированными с тромботическим риском, в изучаемой популяции являлись: наличие сердечно-сосудистой патологии, болезни органов дыхания, желчнокаменная болезнь и хронический некалькулезный холецистит, прием комбинированных гормональных контрацептивов, уровень общего холестерина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделение общих факторов риска для артериальных и венозных тромбозов позволит расширить понимание единых патогенетических процессов тромбообразования в популяции женщин фертильного возраста и совершенствовать их персонализированное прогнозирование и долгосрочную профилактику.

Поступила/Received 06.05.2020

Поступила после рецензирования/Revised 20.05.2020

Принята в печать/Accepted 21.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Чучалин А.Г. (ред.). *Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития*. М.; 2014. 112 с. Режим доступа: <https://minzdrav.midural.ru/>

[uploads/document/1896/dispensernoe-nablyudenie-bolnyh-hniz-sa-chuchalin.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/1896/dispensernoe-nablyudenie-bolnyh-hniz-sa-chuchalin.pdf)

2. Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.А., Травникова Н.Ю., Денисова Д.В. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет. *Терапевтический архив*. 2016;88(10):51–56. doi: 10.17116/terarkh2016881051-56.

3. Eichinger S., Evers J.L.H., Glasier A., La Vecchia C., Martinelli I., Skouby S. et al. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Human Reproduction Update*. 2013;19(5):471–482. doi: 10.1093/humupd/dmt028.
4. Heinemann L.A., Dinger J.C. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception*. 2007;75(5):328–336. doi: 10.1016/j.contraception.2006.12.018.
5. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *European Stroke Journal*. 2016;1(1):28–40. doi: 10.1177/2396987316629860.
6. Putaala J., Antti J., Metso A.J., Metso T.M., Konkola N., Kraemer Y. et al. Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–1203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883.
7. Weill A., Dalichamp M., Raguideau F., Ricordeau Ph., Blotire P.-O., Rudant J. et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016;353. doi: 10.1136/bmj.i2002.
8. Izadnegahdar M., Singer J., Lee M.K., Gao M., Thompson C.R., Kopec J., Humphries K.H. Do younger women fare worse? Sex differences in acute myocardial infarction hospitalization and early mortality rates over ten years. *J Women's Health*. 2014;23(1):10–17. doi: 10.1089/jwh.2013.4507.
9. Chandrasekhar J., Gill A., Mehran R. Acute myocardial infarction in young women: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2018;10:267–284. doi: 10.2147/IJWH.S107371.
10. Lacruz B., Tiberio G., Latorre A., Villalba J.C., Birkdeli B., Hirmerova J. et al. RIETE Investigators Venous thromboembolism in young adults: Findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med*. 2019;63:27–33. doi: 10.1016/j.ejim.2019.02.007.
11. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circulation Research*. 2016;118(9):1340–1347. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
12. Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., Carta M. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1–7. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.
13. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: Two aspects of the same disease? *Clinical Epidemiology*. 2009;2009(1):1–6. doi: 10.2147/ceps.4780.
14. Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S.M., Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120–138. doi: 10.2450/2010.0066-10.
15. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: is there a link? In: Islam M. (ed.) *Thrombosis and Embolism: From Research to Clinical Practice*. 2016, pp. 273–283. doi: 10.1007/5584_2016_121.
16. Prandoni P. Is there a link between venous and arterial thrombosis? A reappraisal. *Int Emerg Med*. 2020;15(1):33–36. doi: 10.1007/s11739-019-02238-6.
17. Lind C., Flinterman L.E., Enga K.F., Severinsen M.T., Kristensen S.R., Braekkan S.K., Mathiesen E.B. Impact of incident venous thromboembolism on risk of arterial thrombotic diseases. *Circulation*. 2014;129(8):855–863. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004168.
18. Maino A., Algra A., Peyvandi F., Rosendaal F.R., Siegerink B. Hypercoagulability and the risk of recurrence in young women with myocardial infarction or ischaemic stroke: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:55. doi: 10.1186/s12872-019-1040-4.
19. Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., Баринов В.Е., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4–2):1–52. Режим доступа: <https://docplayer.ru/65249323-Rossiyskie-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-venoznyh-tromboembolicheskikh-oslozheniy-vteo.html>.
20. Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
21. Rosendaal F.R. Venous thromboembolism: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology. Am Soc Hematol. Education Program*. 2005;1:1–12. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.1.
22. Kearon C., Ageno W., Cannegieter S.C., Cosmi B., Geersing G.J., Kyrle P.A. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(7):1480–1483. doi: 10.1111/jth.13336.
23. Millett E.R.C., Peters S.A.E., Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction:

- cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;363:k4247. doi: 10.1136/bmj.k4247.
24. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 5th ed. Geneva: WHO; 2015. 267 p. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/
 25. Dragoman M.V., Tepper N.K., Fu R., Curtis K.M., Chou R., Gaffield M.E. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):287–294. doi: 10.1002/ijgo.12455.
 26. Lidegaard O., Lokkegaard E., Svendsen A.L., Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890. doi: 10.1136/bmj.b2890.
 27. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M., Stijnen T., Algra A., Dekkers O.M. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(8):CD011054. doi: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.
 28. Lidegaard O., Lokkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med*. 2012;366:2257–2266. doi: 10.1056/NEJMoa1111840.
 29. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-A., Harjola V.-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
 30. Bhat V.M., Cole J.W., Sorkin J.D., Wozniak M.A., Malarcher A.M., Giles W.H. et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008;39(9):2439–2443. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510073.
 31. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama*. 2007;297(6):611–619. doi: 10.1001/jama.297.6.611.
 32. Deguchi H., Pecheniuk N.M., Elias D.J., Averell P.M., Griffin J.H. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation*. 2005;112:893–899. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521344.
 33. Ray J. Dyslipidemia, statins and venous thromboembolism: a potential risk factor and a potential treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9(5):378–384. doi: 10.1097/00063198-200309000-00007.
 34. Ruckerl R., Ibaldo-Mulli A., Koenig W., Woelke G., Cyrys J., Heinrich J. et al. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(4):432–441. doi: 10.1164/rccm.200507-11230C.
 35. Baccarelli A., Martinelli I., Zanobetti A., Grillo P., Hou L.F., Bertazzi P.A. et al. Exposure to particulate air pollution and risk of deep vein thrombosis. *Arch Int Med*. 2008;168(9):920–927. doi: 10.1001/archinte.168.9.920.

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Chuchalin A.G. (eds.). *Regular medical checkup of patients with chronic noncommunicable diseases and high-risk patients*. Moscow; 2014. 112 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/1896/dispenserno-nablyudenie-bolnyh-hniz-sa-chuchalin.pdf>.
2. Voevoda M.I., Kovalkova N.A., Ragino Yu.I., Travnikova N.Yu., Denisova D.V. Prevalence of metabolic syndrome in 25–45-years-old Novosibirsk dwellers. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;88(10):51–56. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2016881051-56.
3. ESHRE Capri Workshop Group; Eichinger S., Evers J.L.H., Glasier A., La Vecchia C., Martinelli I., Skouby S. et al. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Human Reproduction Update*. 2013;19(5):471–482. doi: 10.1093/humupd/dmt028.
4. Heinemann L.A., Dinger J.C. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception*. 2007;75(5):328–336. doi: 10.1016/j.contraception.2006.12.018.
5. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *European Stroke Journal*. 2016;1(1):28–40. doi: 10.1177/2396987316629860.
6. Putaala J., Antti J., Metso A.J., Metso T.M., Konkola N., Kraemer Y. et al. Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-

- Ever Ischemic Stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–1203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883.
7. Weill A., Dalichamp M., Raguideau F., Ricordeau Ph., Blotire P.-O., Rudant J. et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016;353. doi: 10.1136/bmj.i2002.
 8. Izadnegahdar M., Singer J., Lee M.K., Gao M., Thompson C.R., Kopec J., Humphries K.H. Do younger women fare worse? Sex differences in acute myocardial infarction hospitalization and early mortality rates over ten years. *J Women's Health*. 2014;23(1):10–17. doi: 10.1089/jwh.2013.4507.
 9. Chandrasekhar J., Gill A., Mehran R. Acute myocardial infarction in young women: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2018;10:267–284. doi: 10.2147/IJWH.S107371.
 10. Lacruz B., Tiberio G., Latorre A., Villalba J.C., Bikdeli B., Hirmerova J. et al. RIETE Investigators Venous thromboembolism in young adults: Findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med*. 2019;63:27–33. doi: 10.1016/j.ejim.2019.02.007.
 11. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circulation Research*. 2016;118(9):1340–1347. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
 12. Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., Carta M. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1–7. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.
 13. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: Two aspects of the same disease? *Clinical Epidemiology*. 2009;2009(1):1–6. doi: 10.2147/ceps.4780.
 14. Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S.M., Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120–138. doi: 10.2450/2010.0066-10.
 15. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: is there a link? In: Islam M. (ed.) *Thrombosis and Embolism: From Research to Clinical Practice*. 2016, pp. 273–283. doi: 10.1007/5584_2016_121.
 16. Prandoni P. Is there a link between venous and arterial thrombosis? A reappraisal. *Int Emerg Med*. 2020;15(1):33–36. doi: 10.1007/s11739-019-02238-6.
 17. Lind C., Flinterman L.E., Enga K.F., Severinsen M.T., Kristensen S.R., Braekkan S.K., Mathiesen E.B. Impact of incident venous thromboembolism on risk of arterial thrombotic diseases. *Circulation*. 2014;129(8):855–863. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004168.
 18. Maino A., Algra A., Peyvandi F., Rosedaal F.R., Siegerink B. Hypercoagulability and the risk of recurrence in young women with myocardial infarction or ischaemic stroke: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:55. doi: 10.1186/s12872-019-1040-4.
 19. Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P., Barinov V.E., Bitsadze V.O., Bodykhov M.K. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya = Flebologiya. Journal of Venous Disorders*. 2015;9(4–2):1–52. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/65249323-Rossiyskie-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-venoznyh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-vteo.html>.
 20. Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
 21. Rosendaal F.R. Venous thromboembolism: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology. Am Soc Hematol. Education Program*. 2005;1:1–12. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.1.
 22. Kearon C., Ageno W., Cannegieter S.C., Cosmi B., Geersing G.J., Kyrle P.A. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(7):1480–1483. doi: 10.1111/jth.13336.
 23. Millett E.R.C., Peters S.A.E., Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;363:k4247. doi: 10.1136/bmj.k4247.
 24. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 5th ed. Geneva: WHO; 2015. 267 p. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/
 25. Dragoman M.V., Tepper N.K., Fu R., Curtis K.M., Chou R., Gaffield M.E. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):287–294. doi: 10.1002/ijgo.12455.
 26. Lidegaard O., Lokkegaard E., Svendsen A.L., Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890. doi: 10.1136/bmj.b2890.

27. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M., Stijnen T., Algra A., Dekkers O.M. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(8):CD011054. doi: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.
28. Lidegaard O., Lokkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med.* 2012;366:2257–2266. doi: 10.1056/NEJMoa1111840.
29. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-A., Harjola V.-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
30. Bhat V.M., Cole J.W., Sorkin J.D., Wozniak M.A., Malarcher A.M., Giles W.H. et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke.* 2008;39(9):2439–2443. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510073.
31. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama.* 2007;297(6):611–619. doi: 10.1001/jama.297.6.611.
32. Deguchi H., Pecheniuk N.M., Elias D.J., Averell P.M., Griffin J.H. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation.* 2005;112:893–899. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521344.
33. Ray J. Dyslipidemia, statins and venous thromboembolism: a potential risk factor and a potential treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2003;9(5):378–384. doi: 10.1097/00063198-200309000-00007.
34. Ruckerl R., Ibaldo-Mulli A., Koenig W., Woelke G., Cyrus J., Heinrich J. et al. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(4):432–441. doi: 10.1164/rccm.200507-1123OC.
35. Baccarelli A., Martinelli I., Zanobetti A., Grillo P., Hou L.F., Bertazzi P.A. et al. Exposure to particulate air pollution and risk of deep vein thrombosis. *Arch Int Med.* 2008;168(9):920–927. doi: 10.1001/archinte.168.9.920.

Информация об авторах:

Вереина Наталья Константиновна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; SCOPUS: 55246033500; e-mail: vereinanata@yandex.ru

Мовчан Татьяна Владимировна, аспирант кафедры факультетской терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; SCOPUS: 55246314800

Information about the authors:

Natalya K. Vereina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; SCOPUS: 55246033500; e-mail: vereinanata@yandex.ru

Tatiana V. Movchan, graduated student of the department of faculty therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Vasily S. Chulkov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; SCOPUS: 55246314800