ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 3

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 3

www.gynecology.su

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.245-254

Venous thrombosis in pregnant women: genetic and epigenetic risk factors

Ismail Elalamy[1,2,3]

[1] Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France;

[2] Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France;

[3] Sechenov University; 62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia

Abstract

The most common cause of thrombosis isischemic heart attack, the second one is stroke, and the third one is venous thrombosis. According to European studies, venous thrombosis accounts for about 12 % of the population's deaths. The pathogenesis of thrombosis is well presented in the form of the Virchow's triad; that includes damage to the vascular endothelium, hypercoagulation and stasis. A pregnant woman is deficient in fibrinolytics and excessive in procoagulants. Pregnancy can be seen as a natural example of the Virchow's triad: the woman develops a state of hypercoagulation only because she is pregnant. Hypercoagulable state in pregnant women directly correlates with age, genetic thrombophilias, and autoimmune diseases. The formation of a blood clot may be associated with genetic factors, the so-called familial thrombophilias. This type of thrombophilia is caused by abnormalities in the genes that carry information about proteins involved in blood coagulation – proteins C and S, antithrombin III, Leiden mutation, prothrombin anomaly G 202110A. Thus, thrombosis is the result of an interaction between genetic and acquired risk factors or a combination of them. This is confirmed by the RIETE data registry. It is highly advisable to identify patients at risk and determine the strategy of managing these patients with the least dangerous consequences.

Key words: *venous thromboembolic disease, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism, thrombosis, Leiden mutation*

Received: 21.06.2019; **accepted:** 08.08.2019.

Conflict of interests

The author declares he has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Meeting Presentation

This lecture was presented at the scientific event in Sechenov University (16 May 2019, Moscow, Russia).

For citation: Elalamy I. Venous thrombosis in pregnant women: genetic and epigenetic risk factors. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):245–254. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.245-254.

Венозные тромбозы у беременных женщин: генетические и эпигенетические факторы риска

И. Элалами [1,2,3]

[1] Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

[2] Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

[3] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62

Резюме

Самой частой причиной развития тромбоза является ишемический сердечный приступ, на втором месте – инсульт, на третьем – венозный тромбоз. По результатам европейских исследований, венозный тромбоз составляет в совокупности около 12 % смертей населения. Патогенез тромбоза представлен в триаде Вирхова, которая включает повреждение эндотелия сосуда, гиперкоагуляцию и стаз. У беременной женщины формируется дефицит фибринолитиков и избыток прокоагулянтов. Беременность является натуральной триадой Вирхова – женщина имеет состояние гиперкоагуляции только потому, что она *является беременной. Гиперкоагуляционное состояние у беременных прямо коррелирует с возрастом, генетическими тромбофилиями, аутоиммунными заболеваниями. Возникновение тромба может быть связано и с генетическими факторами, так называемыми семейными тромбофилиями. Данный вид тромбофилии обусловлен аномалиями в генах, несущих информацию о белках, принимающих участие в свертывании крови – протеины C и S, антитромбин III, мутация Лейдена, аномалия протромбина G 202110A. Таким образом, тромбоз является результатом взаимодействия между генетическими и приобретенными факторами риска или их комбинацией. Это подтверждается данными регистра RIETE. Необходимо выявлять пациентов в группе риска и определять стратегию ведения больных с наименьшими опасными последствиями.*

Ключевые слова: *тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, венозная тромбоэмболия, тромбоз, мутация Лейдена*

Статья поступила: 21.06.2019; **принята к печати:** 08.08.2019.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Представление на научном мероприятии

Данная лекция была представлена на научном мероприятии в Сеченовском Университете (16 мая 2019 г., Москва, Россия).

Для цитирования: Элалами И. Венозные тромбозы у беременных женщин: генетические и эпигенетические факторы риска. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):245–254. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.245-254.

It can be said that venous thrombosis is a disease with five different clinical manifestations: deep vein thrombosis (DVT) characterized by permanent embolism leading to two main outcomes – pulmonary embolism (PE) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPHP). The fourth manifestation is a post-thrombotic syndrome (PTS), which causes severe and disabling trophic skin lesions. Death as a result of PE or CTEPHP is the fifth manifestation of venous thromboembolism (VTE). PE remains the most serious complication, initiating 15 thousand deaths per year in France alone (**Fig. 1**).

Можно сказать, что венозный тромбоз – это заболевание с пятью различными типами клинических проявлений: тромбоз глубоких вен (ТГВ, англ. – Deep Vein Thrombosis, DVT), характеризующийся постоянной эмболией, ведущей к двум основным исходам – легочной эмболии (тромбоэмболии легочной артерии – ТЭЛА, англ. – Pulmonary Embolism, PE) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (англ. – Chronic ThromboEmbolic Pulmonary Hypertension, CTEPHP). Четвертое проявление – посттромботический синдром (ПТС, англ. – PostThrombotic Syndrome, PTS), вызывающий тяжелые и инвалидизирующие трофические поражения кожи. Смерть как следствие ТЭЛА или CTEPHP является пятым проявлением [1]. ТЭЛА остается самым серьезным осложнением венозной тромбоэмболии (ВТЭ), инициирующим во Франции 15 тыс. смертей в год (**рис. 1**).

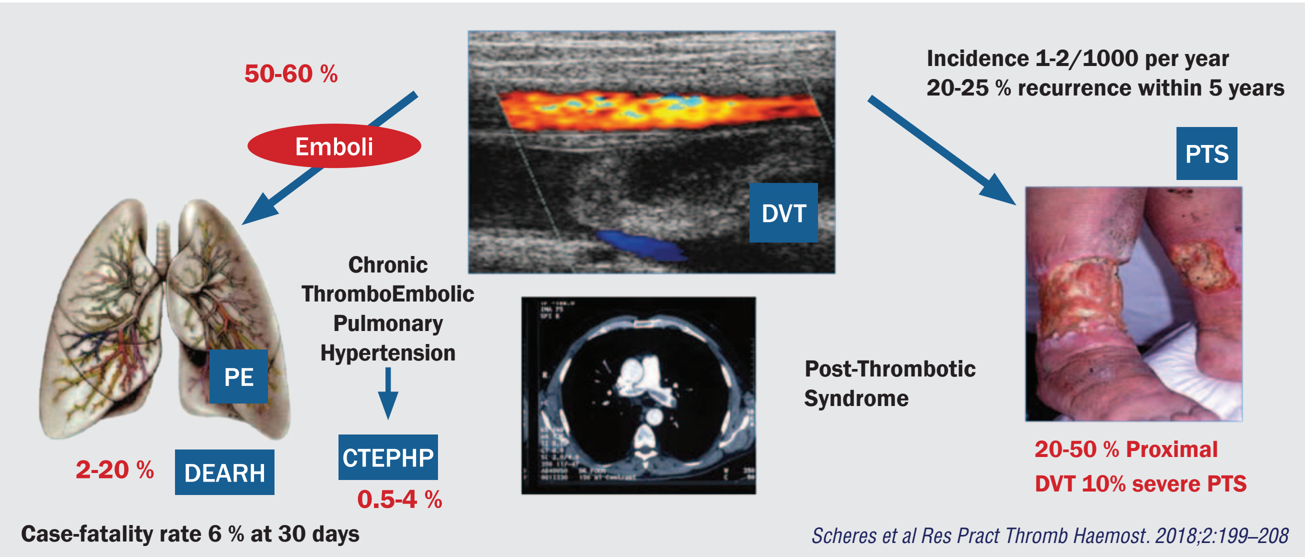


Figure 1. Venous thromboembolism – one disease with five clinical manifestations.

Рисунок 1. Венозная тромбоэмболия – заболевание с пятью типами клинических проявлений.

The estimates of thrombotic conditions per 100 000 population in Denmark, Korea, Hong Kong, Sweden, and the United States show that the primary cause is ischemic heart attack. The second one is stroke. And the third one is venous thrombosis [2–4]. Moreover, the incidence rates are growing. So we become more and more vulnerable in terms of the risk of death caused by venous thrombosis. Notably, people of the African and African American origin are in a higher risk as compared to Hispanic-Latinos or Asian people. So we are not all equally prepared to resist that enemy. In Europe, venous thrombosis amounts to ~ 12 % of all deaths [5]. It is more than AIDS, breast cancer, and traffic accidents together (**Fig. 2, 3**).

Оценки тромботических состояний на 100 тыс. населения в Дании, Корее, Гонконге, Швеции, США показывают, что самой частой причиной развития патологии является ишемический сердечный приступ. Второй причиной является инсульт, третьей – венозный тромбоз [2–4]. Более того, их число растет. Таким образом, мы становимся все более подвержены риску смерти от венозного тромбоза, причем чернокожие или афроамериканцы в большей степени, чем испанцы и латиноамериканцы, и, конечно, чем азиаты. Так что мы не равны перед лицом этого врага. По результатам исследований в Европейском сообществе, венозный тромбоз составляет в совокупности около 12 % смертей населения [5]. Это больше, чем СПИД, рак груди и дорожно-транспортные происшествия вместе взятые (**рис. 2, 3**).

VTE INCIDENCE BY ETHNICITY

Women's Health Initiative (WHI) linked to Medicare claims
VTE occurrence among 71,267 post-menopausal women during 1993–2012.

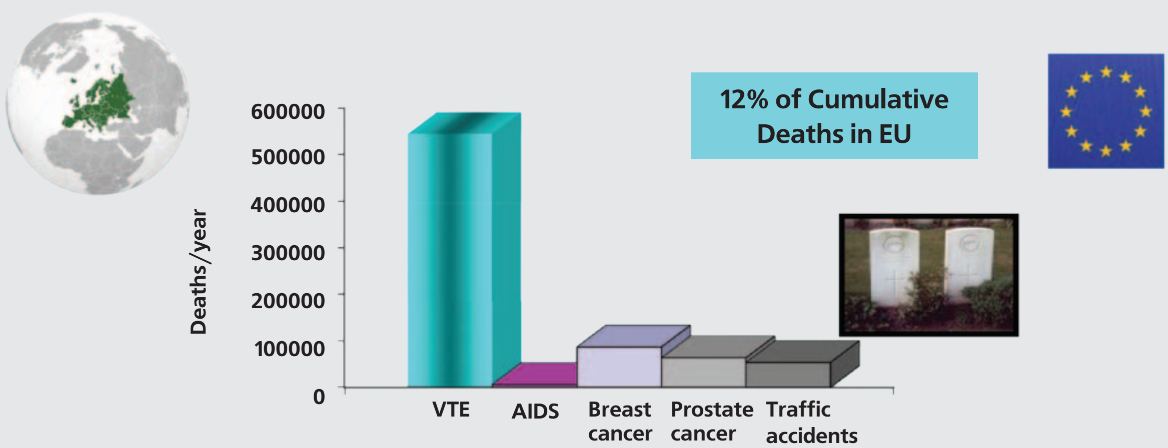
	All[c]	White	Dlack / African American	Hispanic / Latino	Asian / Pacific Islander
Total participants	71,267	61,235	5574	1785	1619
Total number of VTE	2481	2194	210	32	17
Mean folow-up in years	8,57	8,86	6,75	5,69	7,46
VTE incidence[a] / 1000 person years	4,06	4,04	5,58	3,15	1,41
Includence rate ratio (95 % CI)	–	1.00[b]	1.38 (1.20, 1.59)	0.78 (0.55, 1.11)	0.35 (0.22, 0.56)
p-Value	–	–	<0.001	0.16	<0.001

Case fatality rate 8% at 28 days and 22% at 1 year (comorbidities+++)
Annualized rate of recurrence 5.30 per 100 person years

Burwen et al Thromb Res 2017; 150: 78-85

Figure 2. Estimates of thrombotic conditions per 100 000 population.

Рисунок 2. Оценка распространенности тромбозов на 100 тыс. населения.



Cohen AT, et al (VITAE). Thromb Haemost 2007; 98: 756–764

Figure 3. Venous thromboembolism is major public health problem.

Рисунок 3. Венозная тромбоэмболия: основная проблема общественного здоровья.

2019 • Vol. 13 • № 3 Obstetrics, Gynecology and Reproduction

How does the pathological formation of blood clots start? The essence of the mechanism is remarkably represented by the Virchow's triad (**Fig. 4**), which includes damage to the vascular endothelium, hypercoagulation and stasis [6]. These three are the key processes leading to the imbalance in the hemostatic system and the development of thrombosis. Activation of blood clotting, venous congestion, damage to the blood vessel walls often occur during pregnancy. These developments depend on the fetus weight, the motor activity of the mother, her genetic characteristics and much more. But the problem is that sometimes venous congestion develops faster because the pregnant woman with varicose veins spends too much time in bed. Increased risks of thrombosis can also be associated with damage to the blood vessel wall in the postpartum period, which can trigger thrombosis in case of childbirth trauma, or after the insertion of a central venous catheter, or on the background of previous episodes of thrombosis.

Как запускается патологическое образование кровяных сгустков? Суть механизма замечательно представлена в триаде Вирхова (**рис. 4**), которая включает повреждение эндотелия сосуда, гиперкоагуляцию и стаз [6]. Таким образом, данные три процесса являются ключевыми в нарушении системы гемостаза и развитии тромбоза. Активация стадий свертывания крови, венозный застой, повреждение стенки кровеносного сосуда часто возникают во время беременности, что зависит от веса вынашиваемого плода, двигательной активности матери, ее генетических особенностей и многого другого. Но проблема в том, что иногда венозный застой усиливается из-за постельного режима при варикозном расширении вен. Также увеличиваются риски тромбоза при повреждении стенки кровеносного сосуда из-за родов в послеродовом периоде, что может спровоцировать патологию в случае травмы, или установки центрального венозного катетера, или при наличии предыдущих случаев тромбоза в анамнезе.

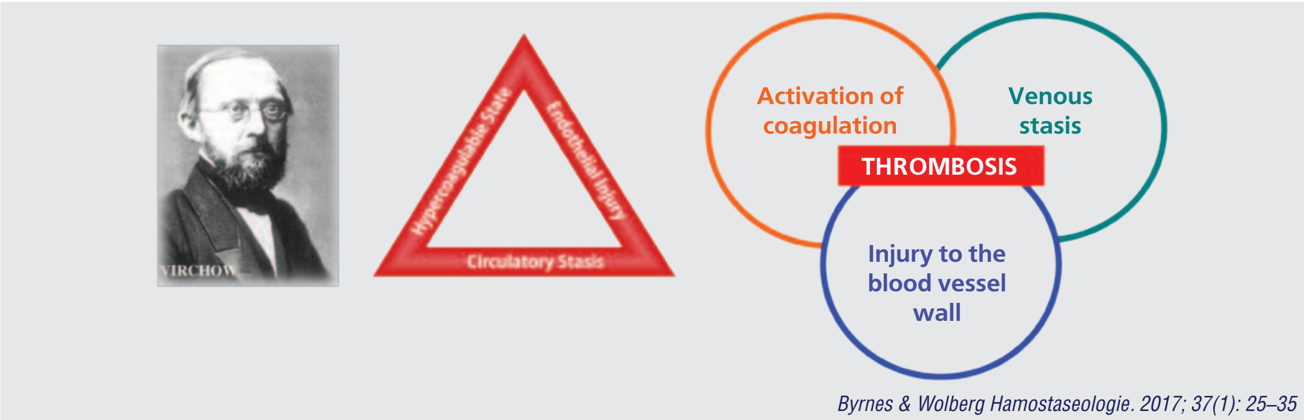


Figure 4. The Virchov's triad.

Рисунок 4. Триада Вирхова.

In pregnant women, the balance between the proactive and inhibiting factors of hemostasis is unstable. In the state of hypercoagulation, the proactive Factors II, V, VII, IX, X etc. are increased. And there is a decrease in the inhibiting potential of protein C, which is called Protein C-resistance [7]. So a pregnant woman has an excess of procoagulants and a deficiency of fibrinolytic factors (**Fig. 5**). Pregnancy is a natural example of the Virchow's triad: the woman develops the state of hypercoagulation just because she is pregnant [8].

Venous stasis can develop during pregnancy and after childbirth when aggravated by: flight for more than 4 hours, prolonged bed rest, a sudden change in body position, heart failure, varicose vein disease. Other causes of venous stasis in the postpartum period include damage to the vascular wall due to large-scale orthopedic surgery, invasive surgical procedures, injuries, and previous episodes of thrombosis, as well as a central vein catheterization or a pacemaker insertion [7].

У беременных баланс между активирующими и ингибирующими факторами гемостаза устойчив. В случае гиперкоагуляции наблюдается увеличение проактивированных факторов II, V, VII, IX, X и т. д. Все они увеличены. Одновременно имеется снижение ингибиторной способности протеина С, так называемая резистентность к протеину С [7]. Таким образом, у женщины формируется дефицит фибринолитиков и избыток прокоагулянтов (**рис. 5**). Беременность является натуральной триадой Вирхова – женщина имеет состояние гиперкоагуляции только потому, что она является беременной [8].

Венозный стаз может развиться во время беременности и после родов на фоне следующих обстоятельств: многочасовой перелет (больше 4 ч), постельный режим, резкое изменение положения тела, сердечная недостаточность, варикозная болезнь. Дополнительно в послеродовом периоде может иметь значение повреждение сосудистой стенки вследствие масштабных ортопедических хирургических вмешательств, инвазивных хирургических процедур, травм, наличия тромбоза в прошлом, при катетеризации центральной вены или постановке кардиостимулятора [7].

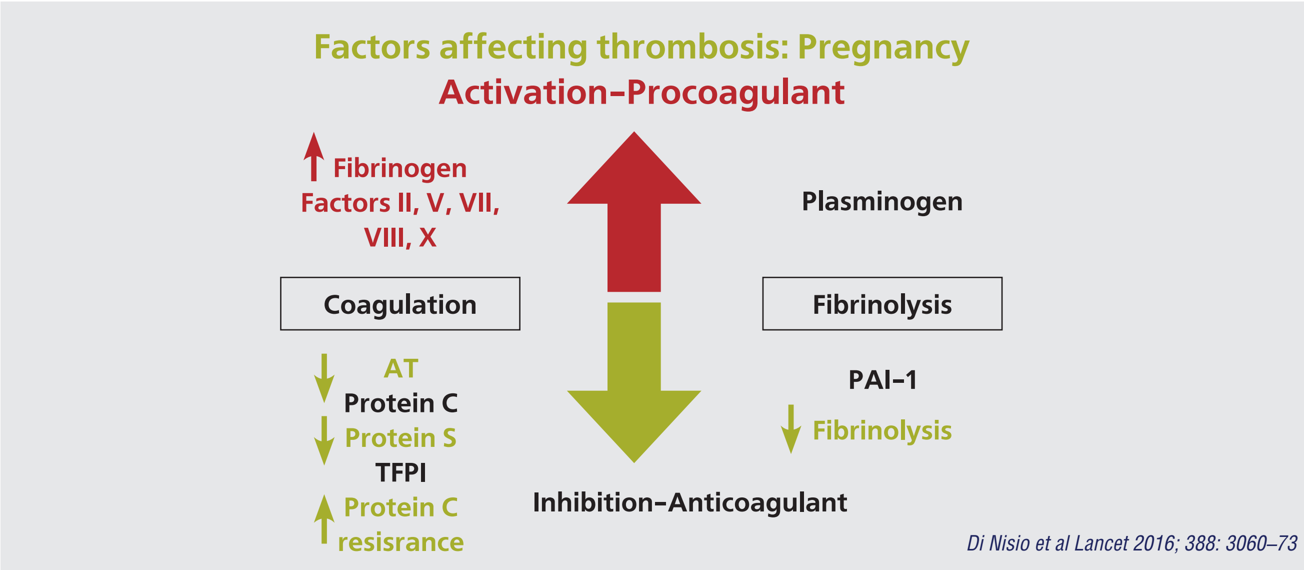


Figure 5. Hypercoagulable state and pregnancy.

Рисунок 5. Состояние гиперкоагуляции и беременность.

Hypercoagulable state in pregnant women correlates with their age, inherited thrombophilias, and autoimmune diseases.

We are especially interested in the specific vascular segment and the factors triggering blood clotting. The clot formation depends on both plasmatic and cellular factors. Recently, Neutrophils Extracellular Traps (NETs) have been described. Their main components incorporate histones, enzymes and peptides of the granules [9–11]. Using these NETs, neutrophils catch bacteria at the site of the damage (**Fig. 6**).

In venous thrombosis, activated endothelium releases von Willebrand factor and P-selectin, which attract platelets and neutrophils. During activation, the platelets induce the neutrophils, and they release extracellular traps, which become scaffolds for clot formation and platelet adhesion. The NETs trigger the breakdown of the tissue factor inhibitor and the stimulation of Xa factor. Thus, NETs also participate in paving the "platelet road".

As we know, in pregnancy, the NETs are released by the action of estrogens and G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor). Progesterone acts in the opposite way.

According to the Virchow's triad [6], thrombosis causes three major disorders: hypercoagulation, stasis, and vascular damage. Let us consider the problem by looking at a 3D model (**Fig. 7**). A combination of three groups of factors: genetic (thrombophilia, etc.), acquired (pregnancy, smoking, etc.), and environmental factors (immobilization, trauma, etc.) can lead to VTE.

The formation of a blood clot in a patient is most likely associated with genetic factors (the so-called familial thrombophilias) or acquired factors (pregnancy, cancer, environmental factors, trauma,

Гиперкоагуляционное состояние у беременных прямо коррелирует с возрастом, генетическими тромбофилиями, аутоиммунными заболеваниями.

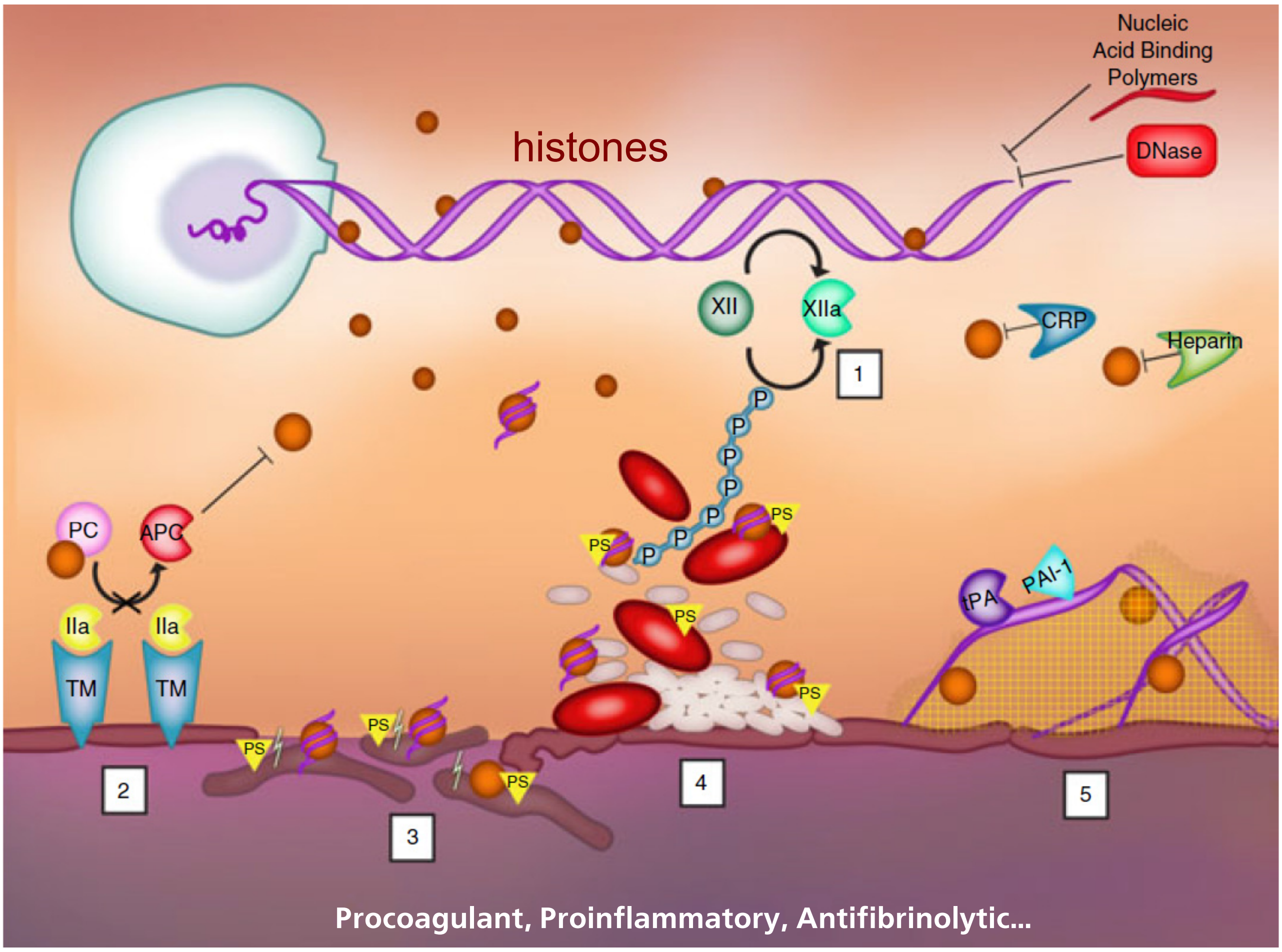
Наиболее актуальной и интересующей нас составляющей является участок сосудистой стенки с совокупностью факторов, ведущих к образованию тромба. Особенности формирования тромба обусловлены взаимодействием плазматических и клеточных факторов свертывания. Недавно были описаны внеклеточные ловушки (сети) нейтрофилов (NETs). Основными компонентами внеклеточных нейтрофильных ловушек являются гистоны, ферменты и пептиды гранул [9–11]. С помощью данных сетей нейтрофилы улавливают бактерии в месте повреждения (**рис. 6**).

При венозном тромбозе активированный эндотелий высвобождает фактор фон Виллебранда и Р-селектин, которые привлекают тромбоциты и нейтрофилы. Во время активации тромбоциты индуцируют нейтрофилы, и те высвобождают внеклеточные ловушки, которые становятся каркасом для построения тромба и адгезии тромбоцитов. NETs способствуют расщеплению ингибитора тканевого фактора и стимуляции Ха фактора. Таким образом, NETs – это еще одни строители «тромбоцитарной дороги».

У беременных NETs высвобождаются за счет эстрогенов и G-CSF (англ. – granulocyte colony-stimulating factor, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), а прогестерон обладает противоположным эффектом.

Согласно триаде Вирхова [6], при тромбозе возникают три фактора: гиперкоагуляция, стаз и повреждение сосудов. Рассмотрим проблему в 3D-модели (**рис. 7**). К ВТЭ может приводить сочетание трех групп факторов: генетических (тромбофилия и др.), приобретенных (беременность, курение и т. п.) и факторов окружающей среды (иммобилизация, травма и т. п.).

Возникновение тромба у пациента наиболее вероятно может быть связано с генетическими факторами, так называемыми семейными тромбофилиями, приобретенными факторами беременности, раком, факторами окружающей среды,



Gould et al J Thromb Haemost 2015; 13 (Suppl. 1): S82–S91

Figure 6. Neutrophils Extracellular Traps (NETs) and thrombosis: multifocal factors.

Рисунок 6. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) и тромбоз: мультифокальные факторы.

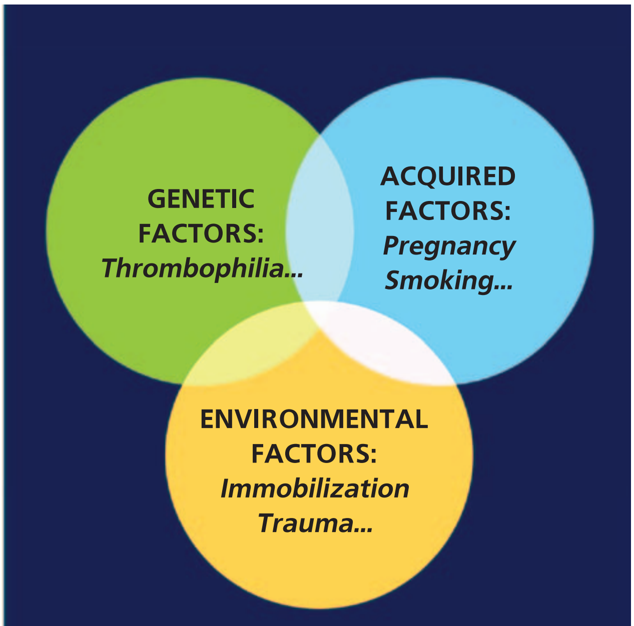


Figure 7. 3D model of venous thromboembolism.

Рисунок 7. 3D модель венозной тромбоэмболии.

accident, long-time flight, surgery, etc.). Genetic thrombophilia plays an important role in everyday life. This type of thrombophilia is caused by abnormalities in the genes that carry information about proteins involved in blood clotting. The most common of them are (**Fig. 8**): proteins C and S deficiency; antithrombin III deficiency; anomaly of coagulation factor V (the Leiden mutation); anomaly of prothrombin G 202110A [12]. These congenital disorders lead to disruption of the blood coagulation system. However, clinical symptoms appear only with the formation of a blood clot.

травмой, несчастным случаем, длительным полетом, хирургическими вмешательствами. Генетическая тромбофилия играет важную роль в обычной жизни. Данный вид тромбофилии обусловлен аномалиями в генах, несущих информацию о белках, принимающих участие в свертывании крови. Среди них самыми распространенными являются (**рис. 8**): дефицит протеинов С и S, дефицит антитромбина III, аномалия V фактора свертывания крови (мутация Лейдена), аномалия протромбина G 202110A [12]. Все эти врожденные нарушения приводят к нарушению свертывания крови. Только при образовании тромба у больных появляется клиническая симптоматика.

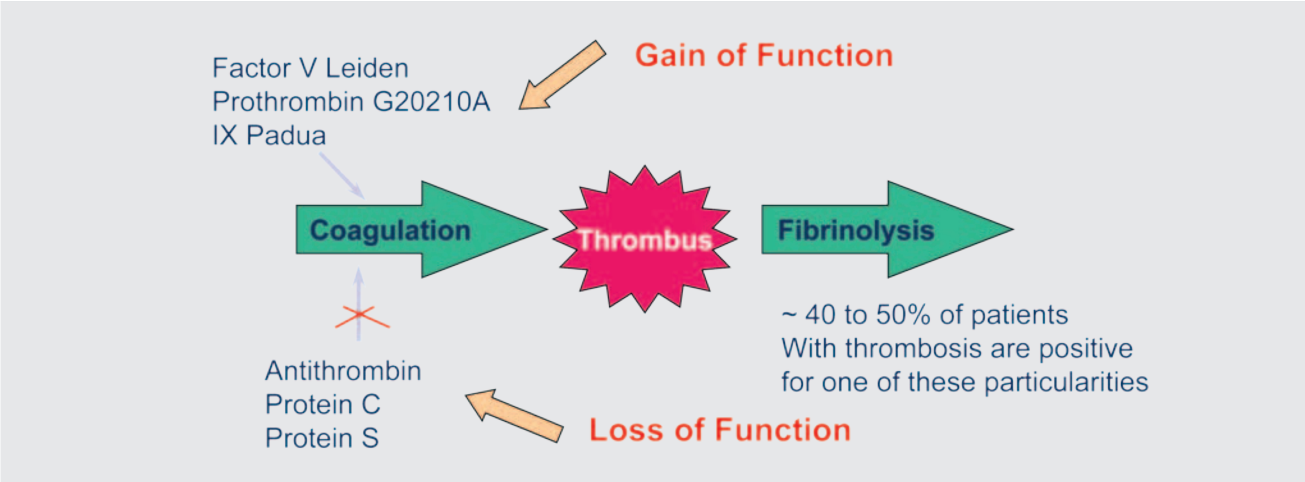


Figure 8. Hereditary thrombophilias [12].

Рисунок 8. Наследственные тромбофилии [12].

Symptomatic manifestation of the Leiden mutation is typical only for a small number of carriers, but the risk of thrombosis is high in all of them. Frequency of the FV gene mutation (Leiden) is similar in men and women. Among the entire European population, there are 5 % of those with the Leiden mutation [13, 14]. Residents of Western countries are at a higher risk compared with Asian populations, where this mutation is virtually absent. Notably, the severity of this disease does not correlate with the frequency of this mutation.

So, thrombosis results from the interaction between genetic and acquired risk factors. And, sometimes, there are multigenetic and even epigenetic factors, which increase the risk of thrombosis. It is, therefore, necessary to use methods based on a general approach involving genetic and acquired factors. The risks of venous thrombosis are associated with gender and age. At a young age, women develop thrombosis more often than men; after the age of 50, men dominate the population of patients with thrombosis [15]. Note that pregnancy, overweight, varicose veins, family history of thrombosis, and, any condition of thrombophilia increase the risk of acute thrombosis [16].

Симптоматическое проявление мутации Лейдена характерно лишь для небольшого числа носителей патологии, но риск тромбообразования повышен у всех. Частота встречаемости мутации гена FV (Лейден) одинакова и для мужчин, и женщин. Среди всего европейского населения обладателями лейденской мутации являются 5 % людей [13, 14]. Но наиболее высоким риском обладают жители западных стран в сравнении со странами Азии, где она практически отсутствует. Важно помнить, что тяжесть, серьезность патологии не зависит от частоты встречаемости мутации.

Итак, тромбоз является результатом взаимодействия между генетическими и приобретенными факторами риска или их комбинации (эпигенетические факторы). И иногда они являются мультигенетическими и опять же эпигенетическими, повышающими риск тромбоза. Поэтому необходимо использовать методы, основанные на целостном, обширном подходе, включающем генетические и приобретенные факторы. Риски возникновения венозного тромбоза связаны с полом, возрастом. В молодом возрасте среди пациентов преобладают женщины, но после 50 лет мужчины больше вовлекаются в эту патологию [15]. Возраст старше 35 лет, беременность, избыточная масса тела (> 80 кг), варикозное расширение вен, семейный анамнез тромбозов, тромбоз в анамнезе и, конечно же, любая ситуация тромбофилии увеличивают риск тромбоза [16].

Risk factors associated with pregnancy should also be taken into account. These are multiple pregnancy (more than three fetuses), twins, restriction of physical activity, preeclampsia, emergency caesarean section, bleeding during childbirth, and ovarian stimulation.

Having a baby is a miracle. And saving a mother is a miracle. Therefore, we must pay attention to her medical conditions during pregnancy, childbirth and the postpartum period.

The question arises whether the problem of thrombosis is associated with pregnancy only? The answer is No. It also depends on other factors, such as the environment, pollution, stress and smoking. But smoking is the most important of them. It causes damage to both arteries and veins [17–20]. Smoking leads to endothelial dysfunction, lipid modification, prothrombotic and proinflammatory changes, platelet activation, and hypofibrinolisis.

In obese individuals, the risk of thrombosis is even higher. In pregnant women, this risk is higher than that in the general population. If an obese woman becomes pregnant, the risk increases even more. Thus, the risks of thrombosis are synergetic.

Let's look at the real life data from a registry. These data reflect epidemiological aspects, patterns of care, outcomes, patients' needs, and safety/efficacy of treatment in the routine clinical practice. We use the Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) registry. RIETE originated in Spain in 2001 and now it includes data from 25 countries. It is a world-wide registry with more than 78,000 patients from 223 hospitals [21, 22] (**Fig. 9**).

And we've been seeing thrombosis for 40 years. In 50 % of female patients, thrombosis is associated with the young age and in 20 % of them – with pregnancy. So, it is the reality.

Факторы риска, связанные с беременностью, также должны быть приняты во внимание. Это многоплодная беременность (больше трех плодов), близнецы, ограничение двигательной активности, преэклампсия, экстренное кесарево сечение, кровотечение в родах, стимуляция яичников.

Рождение ребенка – это чудо. И спасение матери – тоже чудо. Поэтому мы должны обратить внимание на медицинские условия: на течение беременности, условия родов и послеродовой период.

Возникает вопрос – проблема связана только с беременностью? Нет. Это связано также с окружающей средой, загрязнением, стрессом и курением. Но самое главное – курение. Оно вызывает поражение как артерий, так и вен [17–20]. Курение приводит к эндотелиальной дисфункции, модификации липидного профиля, развитию протромботических, провоспалительных эффектов, активации тромбоцитов, снижению фибринолиза.

И если вы еще страдаете и ожирением, то риск тромбоза становится выше. Если вы беременны, риск выше, чем у населения в целом. Если вы страдаете ожирением и беременны, риск намного выше. Таким образом, риск синергетичен.

Давайте посмотрим на реальную жизнь, отраженную в регистровом исследовании. Данные реальной практики важны для понимания эпидемиологии, характеризуют модели здравоохранения и исходы, потребности пациентов, безопасность и эффективность использования препаратов в повседневной клинической практике. У нас есть реестр RIETE (исп. – Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica, компьютеризированный реестр тромбоэмболических болезней). Это всемирный реестр с более чем 78 тыс. пациентов из 223 лечебных учреждений [21, 22]. Он был инициирован Испанией, сегодня в нем участвуют 25 стран (**рис. 9**).

И мы наблюдаем тромбоз в течение 40 лет. Среди пациентов есть женщины, и вы видите, что в 50 % случаев у женщин развитие патологии связано с молодым возрастом и в 20 % случаев – с беременностью. Значит, это реальность.

	<40 y	41-50 y	51-60 y	61-70 y	71-80 y	>80 y
Women, N ***Men, N***	***3,013*** ***2,552***	***1,748*** ***2,401***	***2,028*** ***3,490***	***3,939*** ***5,196***	***7,126*** ***6,327***	***6,426*** ***3,253***
Surgery, women Surgery, men	421 (14 %) 322 (13 %)	280 (16 %) 311 (13 %)	325 (16 %) 444 (13 %)	569 (14 %) 621 (12 %)	826 (12 %) 653 (10 %)	435 (6.8 %) 229 (7.0 %)
Immobility, women Immobility, men	453 (15 %) 565 (22 %)	299 (17 %) 480 (20 %)	415 (20 %) 599 (17 %)	759 (19 %) 911 (18 %)	1.906 (27 %) 1.241 (20 %)	2.382 (37 %) 857 (26 %)
Cancer, women Cancer, men	170 (5.6 %) 161 (6.3 %)	383 (21 %) 343 (14 %)	656 (32 %) 880 (25 %)	1.143 (29 %) 1/568 (30 %)	1.472 (21 %) 1.853 (29 %)	1.020 (16 %) 877 (27 %)
Estrogen use, women Estrogen use, men	1.491 (50 %) 9 (0.3 %)	347 (20 %) 3 (0.1 %)	117 (5.9 %) 4 (0.1 %)	80 (2.1 %) 14 (0.3 %)	61 (0.9 %) 47 (0.8 %)	69 (1.1 %) 38 (1.2 %)
Pregnancy / puerperium	566 (19 %)	36 (2.1 %)	12 (0.6 %)	–	–	–
Unprovoked, women Unprovoked, men	644 (21 %) 1.532 (60 %)	726 (42 %) 1,370 (57 %)	906 (45 %) 1.949 (56 %)	1.997 (51 %) 2.845 (55 %)	3.838 (54 %) 3.466 (55 %)	3.332 (52 %) 1.783 (55 %)

Monreal et al. Presse Med 2015; 44: e377–e383.

Figure 9. Data from Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE).

Рисунок 9. Данные компьютеризированного реестра тромбоэмболических болезней (RIETE).

- **Primary Prevention of thrombosis**
  - better understanding of the pathophysiology
  - not only restricted to prevention of provoked events
  - as long as a precipitating factor in play
  - better identification of patients at risk for unprovoked event
- **General thromboprophylaxis in high-risk situations**
  - better and more frequent implementation of thromboprophylaxis strategies
  - frequently and easily administered for short duration
  - challenging for preventing longer duration (pregnancy, cancer...)
  - integrating knowledge on combined predisposing and precipitating factors
- **Risk prediction tailored prophylaxis**
  - specific size of VTE risk in a particular patient in a particular situation
  - development, validation and implementation of well-performing RAM

Scheres et al Res Pract Thromb Haemost. 2018;2:199–208

Figure 10. What can we improve?

Рисунок 10. Что мы можем улучшить?

So how can we improve the situation? How to make our life safer?

First of all, we have to understand what we are looking for. It is necessary to identify patients at risk and then determine a treatment strategy with the least dangerous consequences (**Fig. 10**) [1, 23].

If you ask the average citizens about venous thrombosis, you will be surprised to find that most of them are not aware of the disease. This lack of awareness greatly complicates the task. Therefore, it is necessary to actively inform the population about the disease itself, its risks, symptoms, and algorithms of action. Our task is to spread the knowledge that will lead to the desired goal.

Итак, как мы можем улучшить современную ситуацию? Как сделать нашу жизнь безопаснее?

Прежде всего необходимо понять, что мы ищем. Нужно выявить пациентов в группе риска и, следовательно, защитить их, определить стратегию с наименьшими опасными последствиями (**рис. 10**) [1, 23].

Если вы спросите среднестатистических граждан относительного венозного тромбоза, вы обнаружите, что большинство из них не знают о существовании данного заболевания, что значительно усложняет задачу. Поэтому действовать необходимо путем распространения информации среди населения о самом заболевании, его рисках, признаках и алгоритмах действия. Наша задача – распространять знания, которые приведут к желаемой цели.

References / Литература:

1. Scheres J.J., Lijfering W.M., Cannegieter S.C. Current and future burden of venous thrombosis: Not simply predictable. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(2):199–208. DOI: 10.1002/rth2.12101.
2. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340–7. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
3. Bouée S., Emery C., Samson A. et al. Incidence of venous thromboembolism in France: a retrospective analysis of a national insurance claims database. *Thromb J*. 2016;14(1):4. DOI: 10.1186/s12959-016-0078-0.
4. Burwen D.R., Wu C., Cirillo D. et al. Venous thromboembolism incidence, recurrence, and mortality based on Women's Health Initiative data and Medicare claims. *Thromb Res*. 2017;150:78–85. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.015.
5. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756–64.
6. Byrnes J.R., Wolberg A.S. New findings on venous thrombogenesis. *Hämostaseologie*. 2017;37(1):25–35. DOI: 10.5482/HAMO-16-09-0034.
7. Di Nisio M., van Es N., Büller H.R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388(10063):3060–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
8. Conti E., Zezza L., Ralli E. et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(3):251–70. DOI: 10.1007/s11239-013-0941-9.
9. Fuchs T.A., Brill A., Wagner D.D. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(8):1777–83. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.242859.
10. Gould T.J., Lysov Z., Liaw P.C. Extracellular DNA and histones: double-edged swords in immunothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015;13(Suppl 1):S82–S91. DOI: 10.1111/jth.12977.
11. Giaglis S., Stoikou M., Sur Chowdhury C. et al. Multimodal regulation of NET formation in pregnancy: progesterone antagonizes the pro-NETotic effect of estrogen and G-CSF. *Front Immunol*. 2016;7:565. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00565.
12. Takagi Y., Murata M., Kozuka T. et al. Missense mutations in the gene encoding prothrombin corresponding to Arg596 cause antithrombin resistance and thrombomodulin resistance. *Thromb Haemost*. 2016;116(6):1022–31. DOI: 10.1160/TH16-03-0223.
13. Wang T.F., Li A., Garcia D. Managing thrombosis in cancer patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(3):429–38. DOI: 10.1002/rth2.12102.

14. Zöller B., Hillarp A., Dahlbäck B. State-of-the-Art Review: activated protein C resistance: clinical implications. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1997;3(1):25–32.
15. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692–9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.
16. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl 2):e691S–e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300.
17. Austin A.W, Wissmann T., von Kanel R. Stress and hemostasis: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(8):902–12. DOI: 10.1055/s-0033-1357487.
18. Bentur O.S., Sarig G., Brenner B., Jacob G. Effects of acute stress on thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(7):662–8. DOI: 10.1055/s-0038-1660853.
19. Lijfering W.M., Flinterman L.E., Vandenbroucke J.P. et al. Relationship between venous and arterial thrombosis: a review of the literature from a causal perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(8):885–96. DOI: 10.1055/s-0031-1297367.
20. Holst A.G., Jensen G., Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2010;121(17):1896–903. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921460.
21. Monreal M., Mahé I., Bura-Riviere A. et al. Pulmonary embolism: Epidemiology and registries. *Presse Med*. 2015;44(12 Pt 2):e377–e383. DOI: 10.1016/j.lpm.2015.10.006.
22. Bikdeli B., Jimenez D., Hawkins M. et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost*. 2018;118(1):214–24. DOI: 10.1160/TH17-07-0511.
23. Wendelboe A.M., McCumber M., Hylek E.M. et al. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1365–71. DOI: 10.1111/jth.13031.

About the author:
Ismail Elalamy – MD, PhD, Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia.

Сведения об авторе:
Элалами Исмаил – д.м.н., профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция; профессор кафедры акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия.