

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА В СВЕТЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

© С.В. Леонченко

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

В статье представлен обзор литературы, базирующийся на анализе данных отечественных и зарубежных авторов посвященных изучению генетических факторов венозного тромбоза. Определение индивидуального риска развития венозных тромбоэмболических осложнений на основе молекулярно-генетических и иных биомаркеров является одной из основных задач персонализированной медицины. До этого врачи ориентировались, помимо клинического диагноза, на единственно доступные индивидуальные характеристики пациентов: пол, возраст, масса тела, семейный анамнез, сопутствующие и перенесенные заболевания, биохимические показатели, риск наследственной заболеваемости.

Непосредственной и первоочередной задачей в этом направлении является выявление значимых генетических вариаций, определяющих риски развития венозного тромбэмболизма. Индивидуальный подход учитывает генетическую программу отдельного человека, клинические, демографические, лабораторные, инструментальные предикторы ответа на проводимую терапию и риски возможных осложнений. Включает анализ метаболизма лекарственного препарата, иммунный ответ, существенно влияющие на специфику ответа организма в целом на тот или иной препарат, а также мониторинг лечения посредством биомаркеров. Развитие персонализированной медицины может стать существенным фактором, позволяющим оптимизировать стратегию индивидуального лечения.

Ключевые слова: *персонализированная медицина; венозная тромбоэмболия; наследственная тромбофилия; риск венозных тромбоэмболий; тромбоэмболизм; тромбоз; полиморфизм генов; ВТЭО.*

GENETIC FACTOR OF VENOUS THROMBOSIS IN TERMS OF INDIVIDUALIZED APPROACH TO TREATMENT OF PATIENTS WITH VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

S.V. Leonchenko

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

In the article, the literature survey is presented based on analysis of the data of Russian and international authors concerning study of the genetic factors of venous thrombosis. One of the main tasks of personalized medicine is determination of the individual risk for development of venous thromboembolic complications on the basis of molecular-genetic and other biomarkers. Before that, doctors were oriented, besides the clinical diagnosis, at the only accessible individual characteristics of patients: gender, age, body mass, family history, comorbid and past diseases, biochemical parameters, risk of hereditary morbidity.



The priority task in this direction is identification of significant genetic variations that determine risks for development of venous thromboembolism. The individual approach takes into account the genetic program of an individual, clinical, demographic, laboratory and instrumental predictors of the response to the conducted treatment, and risks for probable complications. It also includes analysis of metabolism of the medical drugs, immune response that largely influence specificity of the response of an organism as a whole to a medical drug; besides, it includes monitoring of treatment through biomarkers. Development of personalized medicine may be an important factor permitting to optimize strategy of individual treatment.

Keywords: *personalized medicine; venous thromboembolism; hereditary thrombophilia; risk of venous thromboembolism; thromboembolism; thrombosis; polymorphism of genes; venous thromboembolic complications.*

Одной из важнейших задач в вопросе охраны здоровья граждан Российской Федерации на сегодняшний день является сохранение и укрепление здоровья населения. Это достигается путем повышения качества, доступности оказания медицинской помощи, внедрением высокотехнологичных методов лечения. Огромное значение имеет популяризация здорового образа жизни и профилактика заболеваний [1].

На протяжении последних десятилетий постоянно продолжается поиск, разработка, совершенствование и внедрение новых методов в деятельность системы здравоохранения. Наиболее перспективным направлением развития современной медицины является персонифицированный подход к лечению пациентов. Ранее специалисты ориентировались, помимо клинического диагноза, на единственно доступные индивидуальные характеристики пациентов: пол, возраст, масса тела, семейный анамнез, сопутствующие и перенесенные заболевания, биохимические показатели, риск наследственной заболеваемости.

Персонифицированная медицина учитывает генетическую программу каждого индивида, клинические, демографические, лабораторные, инструментальные предикторы ответа на проводимую терапию и риски возможных осложнений, включает анализ метаболизма лекарственного препарата, иммунный ответ, существенно влияющие на специфику ответа организма в целом на тот или иной препарат, а также мониторинг лечения посредством биомаркеров. Развитие персонализированной медицины может

стать существенным фактором, позволяющим оптимизировать стратегию индивидуального лечения.

Все это не может не затрагивать такую актуальную проблему современной медицины и хирургии, в частности, как профилактика венозного тромбоза (ВТЭ).

Определение индивидуального риска развития ВТЭ на основе молекулярно-генетических и иных биомаркеров является одной из основных задач персонифицированной медицины. Непосредственной и первоочередной задачей в этом направлении является выявление значимых генетических вариаций, определяющих риски развития ВТЭ. При этом следует учитывать неоднородную, полигенную природу таких факторов с учетом вклада каждого из них. Необходимо отметить, что генетическая предрасположенность к развитию ВТЭ имеет также этническую специфичность. Поэтому выявление генетических предрасположенностей к развитию заболеваний требует проведения исследований на каждой конкретной популяции или основываясь на данных, полученных для генетически близких популяций.

Венозная тромбозия (ВТЭ) является сегодня сложным заболеванием и что очень важно, предотвратимой причиной заболеваемости и смертности. Многие генетические и приобретенные факторы лежат в основе его этиологии.

Ряд авторов характеризуют ВТЭ, как беспорядочное, эпизодическое расстройство, являющееся основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире.

Ежегодная заболеваемость составляет 1-2 события на 1000 человеко-лет и более распространена среди мужчин, чем у женщин. Заболеваемость увеличивается до 1 случая на 100 человеко-лет у лиц старше 55 лет [2].

По данным некоторых авторов частота развития венозных тромбозов: 28-30% у пациентов общехирургического профиля; 40-80% при травматологических и ортопедических вмешательствах; 11-38% урологических пациентов; 14-29% при гинекологических вмешательствах; до 30% у нейрохирургических пациентов; до 69% при политравме; 20-80% терапевтических пациентов; 50% и более у больных с висцеральными формами рака. [3] Среди сердечно-сосудистых причин смерти ВТЭ занимает третье место по распространенности в мире после ишемической болезни сердца и ишемического инсульта. По оценкам, в Европейском союзе около 500 000 смертей и более 500 000 смертей в Соединенных Штатах каждый год [4].

Предотвращение и уменьшение риска развития ВТЭО достигается путем устранения либо нивелирования факторов, провоцирующих тромбообразование [5].

Тромбозы часто ассоциированы с наследственной тромбофилией [6,7].

Понятие «наследственная тромбофилия» впервые упоминается еще в 1965 году. Egeberg O. описал дефицит антитромбина как причину семейных венозных тромбозов [8].

С того времени количество определяемых дефектных факторов системы гемостаза, причастных к риску развития венозного тромбоза, постоянно увеличивается [9]. Однако, при всем их многообразии, в настоящее время общепринятыми наследственными тромбофилическими состояниями считаются лишь дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S) и мутации в генах факторов V (FV Leiden) и II (FII G20210A) (EGAPP, 2011). Возможно, это положение противоречит результатам анализа данных семейного анамнеза у пациентов с идиопатическим ВТЭ. Также доказано, что указанные наследственные

дефекты отсутствуют более чем у половины пациентов с ВТЭ, что косвенно может указывать на возможную причастность других генетических факторов риска к генезу данного состояния. Особенностью ВТЭ является неоднородность его клинических проявлений, в связи с чем прогнозировать тяжесть (ТГВ, ТЭЛА), в остром и отдаленном периодах в настоящее время довольно сложно. Вопрос клинического значения даже известных маркеров наследственной тромбофилии, а также ряда приобретенных факторов риска остается под вопросом. Влияние полиморфизма других генов гемостаза на клиническую картину и исход ВТЭ также мало изучено. [9]

Нельзя не оценить актуальности и перспективности выявления факторов риска тромбоза среди лиц молодого возраста, представляющих наиболее трудоспособную и репродуктивную часть населения. Генетически обусловленная тромбофилия или наследственная склонность к тромбозу, играет значительную роль в патогенезе ВТЭ. Однако, в настоящее время, несмотря на прогресс в данной отрасли отсутствуют четкие представления о ее причинах, распространенности в популяции и значении в развитии тромботических осложнений. Установлено, что генетически обусловленная тромбофилия носит полигенный характер, т.е. характеризуется наличием целого ряда различных молекулярно-генетических артефактов. Наряду с дефицитом естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеинов С и S), а также мутациями в генах факторов II (G20210A) и V (G1691A, FV Leiden) системы гемостаза, значительное влияние на риск возникновения ВТЭ оказывает аллельный полиморфизм ряда других генов, вовлеченных в процесс свертывания крови. Отсутствие данных о значении различных вариантов генов для персонализированной оценки возможности возникновения тромбоза и прогнозирования характера и тяжести его течения в какой-то степени снижает ценность и эффективность генетического тестирования на наличие этих факторов.

В исследовании Демьяненко А.В. и соавт., показано, что фактор XIII (FXIII) играет важную роль в формировании и стабилизации фибринового сгустка. Доказано, что полиморфизм G163T гена FXIII-A (Val34Leu) приводит к повышенной активации данного фактора, но вовлечение в тромбогенез варианта 34Leu все еще весьма спорно. Анализ полиморфизма гена FXIII-A в группах больных с различными клиническими проявлениями ВТЭ показывает уменьшение доли гетерозигот в группе ТГВ+ТЭЛА и в свою очередь увеличение доли гомозигот по варианту Leu34 у пациентов с признаками ТЭЛА. Полученные данные со слов авторов позволяют расценивать генотип 163TT гена FXIII-A как новый фактор риска развития ВТЭ у женщин молодого возраста [10].

Множество авторов рассматривали вопрос влияния аллельных генов на риск возникновения ВТЭ. Но проблеме идиопатического венозного тромбоза и его молекулярно-генетических обоснований посвящено недостаточное количество внимания, особенно в отношении пациентов молодого возраста [11,12].

Тестирование на тромбофилию с целью выявления риска развития ВТЭ включает оценку наследственных нарушений, прежде всего лейденского фактора V или мутации гена протромбина, дефицита антитромбина, белка S, а также приобретенные расстройства, такие как антифосфолипидный синдром. [24]

Это же подтверждают в своих исследованиях и другие авторы. По данным мировой литературы, наиболее достоверная корреляция повышенного риска венозных тромбозов связана с мутацией Лейдена V фактора свертывания крови, протромбина, состояний дефицита естественных антикоагулянтов: протеинов C и S, антитромбина III; антифосфолипидного синдрома. В генетическую панель тестирования врожденной тромбофилии пациентам с тромбозом глубоких вен нижних конечностей необходимо дополнительно включить кроме полиморфизмов фактора V свертывания (мутация Лейден), C677T

метилентетрагидрофолатредуктазы и G20210A протромбина также полиморфизмы G455A фибриногена, C-7351T тканевого активатора плазминогена и A66G метионин синтазы-редуктазы. [13]

У хирургических пациентов наличие полиморфизмов 1691A фактора V свертывания, 677T метилентетрагидрофолатредуктазы, G455 фибриногена, C-7351 тканевого активатора плазминогена, A66 метионин синтазы-редуктазы, – является врожденной тромбофилией и критерием увеличения риска развития венозных тромбоэмболических осложнений [6,14].

По данным Serdar Gunaydin мутация FVL является наиболее часто наблюдаемым генетическим фактором риска у европейцев с уровнем распространенности от 4 до 15%. Его выявление также было связано с повышенным риском рецидива ВТЭ. Гетерозиготные мутации FVL наблюдались у 12-20% пациентов со случайным ВТЭ и у 40-50% пациентов с семейной предрасположенностью. Гомозиготные мутации FVL встречаются значительно реже, их частота составляет 0,02% [15].

Abughoush с соавт. в своем исследовании идиопатических случаев ВТЭ сообщили, что 33,6% пациентов имели резистентность к активированному белку C, и это состояние было связано с повышенным риском венозного тромбоза. Возможно, что унаследованные факторы риска распространены среди пациентов, у которых есть ВТЭ, но у которых нет основных приобретенных факторов риска. По мнению ученых, эти пациенты должны быть более углубленно обследованы на наличие генетических факторов риска [16].

Результаты исследования, опубликованного в январе 2019 г. в Европейском журнале профилактической кардиологии, показывают закономерность между полиморфизмами генов метилентетрагидрофолатредуктазы и венозной тромбоэмболией: метаанализ 99 исследований генетических ассоциаций [17].

Оценена корреляция между полиморфизмами гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и риском ВТЭ.

Данные исследования были проведены в PubMed, Medline, Embase и WebofScience. С целью оценки полиморфизмов метилентетрагидрофолатредуктазы с венозной тромбоэмболией использовали отношения шансов с 95% доверительными интервалами. Для проведения анализа было проведено в общей сложности 99 генетических ассоциативных исследований, однако никаких положительных результатов в общем анализе полиморфизма rs1801131 обнаружено не было. Дальнейший анализ подгрупп по этнической принадлежности участников и типу заболевания показал, что полиморфизм rs1801131 достоверно коррелировал с риском развития тромбоэмболии легочной артерии. Для полиморфизма rs1801133 обнаружена ассоциация в доминантных, рецессивных и аллельных моделях. Анализ этнической принадлежности показал, что полиморфизм rs1801133 достоверно коррелирует с риском развития венозной тромбоэмболии у кавказцев, восточно- и западноазиатцев. Также выявлена корреляция полиморфизма rs1801133 с риском тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Кроме того, полиморфизм MTHFR и rs1801133 может свидетельствовать о риске развития тромбоза глубоких вен и легочной эмболии.

Другими исследователями также выявлено влияние этнической принадлежности на риск ВТЭ. У лиц африканского происхождения частота ВТЭ в пять раз выше, чем у лиц азиатского происхождения, тогда как у белых людей риск среднего уровня [18].

Исследование, опубликованное в декабре 2017 г., показывает, что клинически D-димер является единственным установленным биомаркером для диагностики тромбоза глубоких вен (ТГВ), однако низкая специфичность снижает его диагностическую ценность. Авторы исследовали циркулирующие микро-РНК и их диагностическое значение для пациентов с ТГВ, с целью выявления закономерности уровня микро-РНК и ТГВ. Однако, несмотря на потенциальную диагностическую ценность и регуляторный эффект, результаты циркулирующих микро-

РНК, используемых в качестве биомаркеров для ТГВ, не столь обнадеживают. Для изучения диагностической и терапевтической ценности микро-РНК для ТГВ необходимы более глубокие и масштабные выборочные исследования [19].

Интересно исследование, проведенное среди пациентов хирургического профиля г.Новосибирска. Отмечено, что в данной популяции риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей увеличивают полиморфизмы: 1691А (мутация Лейден) фактора V свертывания до 5 раз, 677Т метилентетрагидрофолатредуктазы до 2-х раз, G455 фибриногена до 1,5 раз, C-7351 тканевого активатора плазминогена до 1,5 раз, A66 метионин синтазы-редуктазы до 1,4 раз. В тоже время полиморфизмы генов тромбоцитарных гликопротеинов (Gplba VNTR, Gplа C807T, GpIIIa T1565C), G20210A протромбина, G10976A VII коагуляционного фактора, C46T XII коагуляционного фактора, 675 4G/5G ингибитора активатора плазминогена, A1958 G метилентетрагидрофолатредуктазы, G1958A метилентетрагидрофолатдегидрогеназы, 844 D/I цитатин бета-синтазы, A2756G метионин редуктазы не оказывают достоверного влияния на риск развития венозного тромбоза у данной группы пациентов [20].

По мнению некоторых авторов, среди генетических вариантов существует обратная связь между распространенностью и силой признака. Гетерозиготный дефицит природных антикоагулянтов антитромбина, белка C и белка S встречается редко (менее 0,02-0,2%), но увеличивает риск ВТЭ в 10 раз. Распространенные варианты с долей в несколько процентов увеличивают риск ВТЭ в два-пять раз [21].

Эти общие варианты включают не-О группы крови, лейденскую мутацию фактора V (rs6025) и мутацию протромбина 20210A (rs1799963). Наиболее распространенные (более 20%) генетические варианты (полиморфизм факторов IX или XI) имеют слабый эффект [22].

Заключение

Таким образом, определение индивидуального риска и прогноза развития

ВТЭ на основе идентификации молекулярно-генетических маркеров является одним из основных направлений современной медицины, стремящейся к персонализации в лечении пациента. В этом свете первоочередной задачей является выявление значимых генетических вариаций и генного полиморфизма с оценкой вклада каждого компонента. Это требует проведения масштабных популяционных исследований генома, сбор качественной

информации и анализ полученных данных. Важно отметить, что генетическая предрасположенность к развитию ВТЭО имеет этническую специфичность, поэтому следует учитывать данный фактор при проведении исследований.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Литература

1. Назарова И.Б. Здоровье российского населения: факторы и характеристики (90-е годы) // Социологические исследования. 2003. №11. С. 57.
2. Flinterman L., van HylckamaVlieg A., Cannegieter S., et al. Long-Term Survival in a Large Cohort of Patients with Venous Thrombosis: Incidence and Predictors // PLOS Medicine. 2012. Vol. 9, №1. P. e1001155. doi:10.1371/journal.pmed.1001155
3. Куликов А.В., Шифман Е.М., Заболотских И.Б., и др. Анестезия и интенсивная терапия у пациентов, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве. 2015. Доступно по: http://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2014/06/12_Anesteziya-i-intensivnaya-terapiya-u-patsientok-poluchayushih-antikoagulyanti.pdf. Ссылка активна на 02 ноября 2019.
4. Пизова Н.В. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017. Т. 11, №4. С. 71-80. doi:10.18454/ACEN.2017.4.8
5. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т. 9, №4-2. С. 4-52.
6. Котельников М.В. Ведение больных с венозными тромбоэмболиями. М.: Боргес; 2006.
7. Rosendaal F.R., Bovill E.G. Heritability of clotting factors and the revival of the prothrombotic state // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 638639.
8. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia // Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica. 1965. Vol. 13. P. 516-530.
9. Чечулова А.В. Прогностическая значимость наследственных и приобретенных факторов риска венозного тромбоэмболизма у пациентов молодого возраста. Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2016. Доступно по: http://www.emergency.spb.ru/images/dzhan/core/nauka/disser/Автореферат_Чечулова_А_В.pdf. Ссылка активна на 02 ноября 2019.
10. Демьяненко А.В., Капустин С.И., Чечулов П.В., и др. Полиморфизм Val34Leu а-субъединицы фактора XIII и риск венозного тромбоэмболизма у пациентов молодого возраста // Ангиология и сосудистая хирургия. 2015. Т. 21, №2. С. 21-25.
11. Ходоренко С.А., Шилова А.Н., Баркаган З.С., и др. Тромбоэмболические осложнения у больных с различными злокачественными новообразованиями в послеоперационном периоде // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19, №2. С. 69-71.
12. Сироткина О.В., Гайковая Л.Б., Вавилова Т.В., и др. Способ оценки эффективности действия антиагрегантных препаратов, влияющих на метаболизм арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназы-1 как в отдельности, так и совместно с антагонистом рецептора АДФ P2Y12 на тромбоцитарных мембранах, на состояние тромбоцитов крови пациента, принимающего антиагрегантные препараты указанной группы. Патент РФ на изобретение №2442167, 10.02.2012, бюл. №4. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2442167C1_2012_0210.pdf. Ссылка активна на 02 ноября 2019.
13. Жданова Л.В., Патрушев Л.И., Долгих В.В. Полиморфизм генов, ответственных за тромбофилию и их влияние на развитие тромбозов в детском возрасте // Бюллетень Восточно-сибирского научного центра СО РАМН. 2013. №4. С. 115-118.
14. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей. М.: МИА; 2011.
15. Yilmaz S., Gunaydin S. Inherited risk factors in low-risk venous thromboembolism in patients under 45 years // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2015. Vol. 20, №1. P. 21-23. doi:10.1093/icvts/ivu346
16. Николаева М.Г., Момот А.П., Зайнулина М.С., и др. АПС-резистентность как возможный предиктор рецидивирующих тромбозов у носи-

- тельниц мутации фактора V Лейдена // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67, №6. С. 50-59. doi:10.17816/JOWD67650-59
17. Zeng J., Zeng Q. Correlations between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and venous thromboembolism: A meta-analysis of 99 genetic association studies // *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019. Vol. 26, №2. P. 120-134. doi:10.1177/20474873 18799467
 18. Roach R.E., Lijfering W.M., van Hylckama Vlieg A., et al. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors // *Blood*. 2013. Vol. 122, №26. P. 4264-4269. doi: 10.1182/blood-2013-07-518159
 19. Jiang Z., Ma J., Wang Q., et al. Circulating microRNA expression and their target genes in deep vein thrombosis: A systematic review and bioinformatics analysis // *Medicine*. 2017. Vol. 96, №50. P.e9330. doi:10.1097/MD.0000000000009330
 20. Севостьянова К.С. Генетические факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей у хирургических пациентов. Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2012. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005012879/viewer/. Ссылка активна на 02 ноября 2019.
 21. Wolberg A.S., Rosendaal F.R., Weitz J.I., et al. Venous thrombosis // *Nature Reviews Disease Primers*. 2015. Vol. 1. P. 15006. doi:10.1038/nrdp.2015.6
 22. Austin H., De Staercke C., Rosendaal FR., et al. New gene variants associated with venous thrombosis: a replication study in White and Black Americans // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011. Vol. 9, №3. P. 489-495. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04185.x
 23. Агапов А.Б., Сучков И.А., Рябков А.Н. Прямые пероральные антикоагулянты в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016. Т. 4, №2. С. 147-157.
 24. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшеничников А.С., и др. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах // *Новости хирургии*. 2015. Т. 23, №4. С. 416-423. doi:10.18484/2305-0047.2015.4.416
 25. Тереховская Ю.В., Огороков В.Г., Никулина Н.Н. Современная позиция антикоагулянтов при острой ТЭЛА: достижения, ограничения, перспективы // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019. Т. 27, №1. С. 93-106. doi:10.23888/PAV-LOVJ201927193-106
 26. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Наружный М.В. Диспансеризация больных с венозными тромбозами с осложнениями // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2011. Т. 19, №3. С. 104-109.
- References**
1. Nazarova IB. Zdorov'e rossiiskogo naseleniya: faktory i kharakteristiki (90-e gody). *Sotsiologicheskie issledovaniya*. 2003;(11):57. (In Russ).
 2. Flinterman L, van Hylckama Vlieg A, Cannegieter S, et al. Long-Term Survival in a Large Cohort of Patients with Venous Thrombosis: Incidence and Predictors. *PLOS Medicine*. 2012;9(1):e1001155. doi:10.1371/journal.pmed.1001155
 3. Kulikov AV, Shifman EM, Zabolotskikh IB, et al. *Anesteziya i intensivnaya terapiya u patsientok, poluchayushchikh antikoagulyanty dlya profilaktiki i lecheniya venoznykh tromboembolicheskikh oslozhenii v akusherstve*. 2015. Available at: http://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2014/06/12_Anesteziya-i-intensivnaya-terapiya-u-patsientok-poluchayushih-antikoagulyanti.pdf. Accessed: 2019 November 02. (In Russ).
 4. Pizova NV. Ischemic stroke and inherited thrombophilias. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(4):71-80. (In Russ). doi:10.18454/ACEN.2017.4.8
 5. Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, et al. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhenii (VTEO). *Flebologiya*. 2015;9(4-2):4-52. (In Russ).
 6. Kotelnikov MV. *Vedenie bol'nykh s venoznymi tromboemboliyami*. Moscow: Borges; 2006. (In Russ).
 7. Rosendaal FR, Bovill EG. Heritability of clotting factors and the revival of the prothrombotic state. *Lancet*. 2002;359:638639.
 8. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*. 1965;13:516-30.
 9. Chechulova AV, *Prognosticheskaya znachimost' nasledstvennykh i priobretennykh faktorov riska venoznogo tromboembolizma u patsientov molodogo vozrasta* [dissertation]. Saint-Petersburg; 2016. Available at: http://www.emergency.spb.ru/images/dzhan/core/nauka/disser/Avtoreferat_Chechulova_A_V.pdf. Accessed: 2019 November 02. (In Russ).
 10. Demyanenko AV, Kapustin SI, Chechulov PV, et al. Polimorfizm Val34Leu a-sub"edinitsy faktora XIII i risk venoznogo tromboembolizma u patsientov molodogo vozrasta. *Angiology and Vascular Surgery*. 2015;21(2):21-5. (In Russ).
 11. Khodorenko SA, Shilova AN, Barkagan ZS, et al. Postoperative thromboembolic complications in patients with various cancer types. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Reserch Center*. 2008; 19(2):69-71. (In Russ).
 12. Sirotkina OV, Gaikovaya LB, Vavilova TV, et al. Sposob otsenki effektivnosti deistviya antiagregantnykh preparatov, vliyayushchikh na metabolism arakhidonovo ikisloty putem ingibirovaniya tsiklooksigenazy-1 kak v otdel'nosti, takisovmestno s antagonistomretseptora ADF P2Y12 na trombotitsarnykh membranakh, na sostoyanie trombotitov krvi patsienta, prinimayushchego antiagregantnye preparaty ukazannoi gruppy. Patent RUS №2442167, 10.02.2012, В. №4. Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2442167C1_2012

- 2010.pdf. Accessed: 2019 November 02. (In Russ).
13. Zhdanova LV, Patrushev LI, Dolgikh VV. Polymorphism of genes responsible for thrombophilia and their influence on the development of thrombosis in children. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN*. 2013;(4):115-8. (In Russ).
 14. Makatsariya AD. *Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoi praktike. Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: MIA; 2011. (In Russ).
 15. Yilmaz S, Gunaydin S. Inherited risk factors in low-risk venous thromboembolism in patient under 45 years. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;20(1):21-3. doi:10.1093/icvts/ivu346
 16. Nikolaeva MG, Momot AP, Zainulina MS, et al. APC-resistance as a possible predictor of recurrent thrombosis in women with Factor V Leiden. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018; 67(6):50-9. (In Russ). doi:10.17816/JOWD67650-59
 17. Zeng J, Zeng Q. Correlations between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and venous thromboembolism: A meta-analysis of 99 genetic association studies. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(2):120-34. doi:10.1177/2047487318799467
 18. Roach RE, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg A, et al. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood*. 2013;122(26):4264-9. doi:10.1182/blood-2013-07-518159
 19. Jiang Z, Ma J, Wang Q, et al. Circulating microRNA expression and their target genes in deep vein thrombosis: A systematic review and bioinformatics analysis. *Medicine*. 2017;96(50):e9330. doi:10.1097/MD.0000000000009330
 20. Sevost'yanova KS. *Geneticheskie factory riska tromboza glubokikh ven nizhnikh konechnostei u khirurgicheskikh patsientov* [dissertation]. Novosibirsk; 2012. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005012879/viewer/. Accessed: 2019 November 02. (In Russ).
 21. Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI, et al. Venous thrombosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1:15006. doi:10.1038/nrdp.2015.6
 22. Austin H, De Staercke C, Rosendaal FR, et al. New gene variants associated with venous thrombosis: a replication study in White and Black Americans. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(3):489-95. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04185.x
 23. Agapov AB, Suchkov IA, Ryabkov AN. Direct oral anticoagulants in patients with deep venous thrombosis of lower extremities. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2016;4(2):147-57. (In Russ).
 24. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Evaluation of efficacy and safety of different types of anticoagulant therapy in venous thrombosis. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(4):416-23. (In Russ). doi:10.18484/2305-0047.2015.4.416
 25. Terekhovskaya YuV, Okorokov VG, Nikulina NN. Modern position of anticoagulants in acute pulmonary embolism: achievements, limitations, prospects. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1):93-106. (In Russ). doi:10.23888/PAVLOVJ201927193-106
 26. Kalinin RE, Suchkov IA, Narizhnyi MV. Dispensary management of patients with venous thromboembolic complications. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2011;19(3):104-9. (In Russ).

Информация об авторах [Authors Info]

Леонченко Сергей Васильевич – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом хирургических болезней, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. E-mail: leonc17@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-5266-7486.

Sergei V. Leonchenko – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology with Course of Surgical Diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. E-mail: leonc17@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-5266-7486.

Цитировать: Леонченко С.В. Генетические факторы венозного тромбоза в свете персонифицированного подхода к лечению пациентов с венозными тромбозомболическими осложнениями // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, №1. С. 116-123. doi:10.23888/HMJ202081116-123

To cite this article: Leonchenko SV. Genetic factor of venous thrombosis in terms of individualized approach to treatment of patients with venous thromboembolic complications. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(1):116-23. doi:10.23888/HMJ202081116-123

Поступила / Received: 19.11.2019
Принята в печать / Accepted: 02.03.2020