

На правах рукописи

ЧЕЧУЛОВА
Анна Васильевна

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И
ПРИБРЕТЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ВЕНОЗНОГО
ТРОМБОЭМБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

14.01.21 – гематология и переливание крови
14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России), директор – доктор медицинских наук, профессор А. В. Четкин, и в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», директор – доктор медицинских наук, профессор В. Е. Парфёнов.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Сорока Владимир Васильевич
доктор биологических наук Капустин Сергей Игоревич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Вавилова Татьяна Владимировна**, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор **Шайдаков Евгений Владимирович**, заместитель директора по научной и клинической работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Федерального агентства научных организаций

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится 25 апреля 2016 г. в 13.00 часов
на заседании диссертационного Совета Д 208.074.01 при ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» по адресу 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д.16

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Татьяна Валентиновна Глазанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), объединяемые термином «венозный тромбоэмболизм» (ВТЭ), остаются серьезной проблемой здравоохранения в странах Европы и США. Ежегодная заболеваемость ВТЭ составляет, в среднем, 1 на 1000 жителей в год (Wong P. et al., 2012). ТЭЛА занимает третье место в структуре общей смертности и второе – как причина внезапной смерти (Vělohlávek J. et al., 2013). Тяжелый посттромбофлебитический синдром (ПТФС) в 20-40% случаев развивается уже через 2 года после перенесенного ТГВ (АССР, 2012). Причины возникновения ВТЭ многообразны, и в настоящее время главенствует теория «мультифакторного механизма» тромбообразования, при котором взаимодействие наследственных и приобретенных факторов приводит к нарушению равновесия между прокоагулянтной и антикоагулянтной системами гемостаза (Dahlback B., 2008; Martinelli I. et al., 2014). Особую проблему представляют «идиопатические», т.е. неспровоцированные какими-либо внешними факторами, венозные тромбозы в молодом возрасте (до 45 лет, по ВОЗ), в основе которых лежат наследственные тромбофилии (<http://www.who.int>).

Понятие «наследственная тромбофилия» впервые упоминалось еще в 1965 году, когда О. Egeberg описал дефицит антитромбина как причину семейных венозных тромбозов (Egeberg O., 1965). С тех пор количество выявленных дефектов факторов системы гемостаза, причастных к риску развития венозного тромбоза, неуклонно увеличивалось (Gu L. et al., 2014; Medina P. et al., 2014). Тем не менее, при всем их многообразии, сегодня общепринятыми наследственными тромбофилическими состояниями считаются лишь дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C и S) и мутации в генах факторов V (FV Leiden) и II (FII G20210A) (EGAPP, 2011). Однако это положение противоречит результатам анализа данных семейного анамнеза у пациентов с идиопатическим ВТЭ (Heit J.A., 2007). Известно также, что указанные генетические дефекты отсутствуют более чем в половине случаев ВТЭ, что косвенно указывает на причастность других наследственных факторов риска к генезу заболевания (Wichers I.M. et al., 2009). Важной особенностью ВТЭ является гетерогенность его клинических проявлений (ТГВ и/или ТЭЛА), прогнозировать тяжесть которых в остром и отдаленном периодах сейчас довольно сложно. Клиническое значение даже известных маркеров наследственной тромбофилии, а также ряда приобретенных факторов риска остается под вопросом. Влияние на клиническую картину и исход ВТЭ полиморфизма других генов гемостаза также мало изучено.

Степень разработанности темы

Поиску аллельных вариантов генов, ассоциированных с риском ВТЭ, посвящено много работ отечественных и зарубежных авторов (Баркаган З.С., 2005, Сироткина О.В., 2010, Момот А.П., 2011, Heit J.A., 2007, Dennis J., 2012, Hirmerova

Л., 2014). Однако молекулярно-генетическим обоснованиям идиопатического венозного тромбоза, особенно у лиц молодого возраста, в литературе уделено недостаточно внимания. Довольно редко авторы касаются проблемы выявления ассоциативных связей “генотип-фенотип” по клиническому течению (изолированный ТГВ, ТГВ+ТЭЛА) и исходу (рецидив ВТЭ, ПТФС) заболевания. Принимая во внимание высокую частоту распространенности венозных тромбозов в популяции, особый интерес представляет изучение причинно-следственных связей возникновения заболевания и определение маркеров тяжелого течения в отдаленном периоде, а также зависимости исхода от проводимой терапии среди пациентов молодого возраста – наиболее активной и трудоспособной части общества.

Цель исследования

Определить значение наследственных и приобретенных факторов риска ВТЭ для прогнозирования особенностей клинического течения и исхода заболевания у пациентов молодого возраста.

Задачи исследования

1. На основании изучения особенностей аллельного полиморфизма ряда генов, ассоциированных с активностью плазменного звена гемостаза, установить наиболее распространенные наследственные факторы риска ВТЭ у пациентов молодого возраста.
2. Оценить частоту встречаемости наследственных и приобретенных факторов риска в общей группе больных с ранним дебютом ВТЭ, а также в зависимости от пола пациентов.
3. Изучить особенности аллельного полиморфизма ряда генов, ассоциированных с активностью плазменного звена гемостаза, в подгруппах с различными клиническими проявлениями острого венозного тромбоза.
4. Оценить влияние наследственных и приобретенных факторов риска на исход заболевания (рецидив, степень ПТФС, тип реканализации ТГВ). Определить маркеры тяжести острого ВТЭ и предикторы ПТФС.
5. Оценить отдаленные результаты лечения пациентов молодого возраста с ВТЭ в зависимости от комплаентности терапии.

Научная новизна

Впервые установлен характер распределения аллелей и генотипов генов А-субъединицы фактора XIII (FXIII-A) и α -субъединицы фибриногена (FI-A) в группе больных с ВТЭ молодого возраста (до 45 лет, по ВОЗ) и в группе здоровых лиц, представляющих популяцию Северо-Западного региона России. Показано, что самостоятельными наследственными факторами риска ВТЭ у пациентов молодого возраста, помимо общепризнанных мутаций FII 20210G/A (OR=6,3; p=0,0005) и FV 1691G/A (OR=3,8; p=0,0004), являются генотип FI-A 312Ala/Ala (OR=2,4; p=0,02), а также вариант EPCR 219Gly (OR=1,6; p=0,04). У женщин наследственным фактором риска ВТЭ является также генотип FXIII-A 34Leu/Leu (OR=2,5; p=0,023).

Выявлены особенности аллельного полиморфизма изучаемых генов в группах с различными клиническими проявлениями острого ВТЭ (“изолированный ТГВ”, “ТГВ+ТЭЛА”, “изолированная ТЭЛА”). Острые тромбозы глубоких вен с эмболическими эпизодами были характерны для лиц с генотипами FII 20210G/A или/и FXIII-A 34Leu/Leu, тогда как Лейденская мутация (FV 1691G/A), генотипы FXIII-A 34Val/Leu и FI-B –455A/A, а также вариант EPCR 219Gly, в основном, обнаруживались при “изолированном ТГВ”. Впервые показано, что проксимальная локализация ТГВ и развитие ПТФС тяжелой степени ассоциированы с носительством мутаций FII 20210G/A, FV Leiden, а также генотипа FXIII 34Leu/Leu.

Показано, что наличие белка в моче свидетельствует о тяжелом течении острого ВТЭ (проксимальный ТГВ, ТГВ+ТЭЛА). Определены наиболее значимые предикторы тяжелого ПТФС – ожирение, короткие курсы антикоагулянтной терапии, отсутствие компрессионного трикотажа, ипсилатеральный рецидив ТГВ, варикозная болезнь в анамнезе.

Установлено, что независимо от наличия наследственных или приобретенных факторов риска основным условием благоприятного исхода заболевания является максимально раннее начало антикоагулянтной терапии с обеспечением достаточного уровня гипокоагуляции в первые месяцы терапии (при применении варфарина значение МНО в пределах 2,0–3,0).

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования дополняют и конкретизируют имеющиеся данные по этиопатогенезу ВТЭ и особенностям его клинического течения у пациентов молодого возраста (до 45 лет).

Расширен и обоснован спектр генетических вариантов, выявление которых способствует верификации тромбофилического статуса у молодых пациентов с ВТЭ. Определены дополнительные приобретенные факторы риска ВТЭ, а также генотипы, ассоциированные с развитием тяжелой степени ПТФС. Выявление таких тромбофилических маркеров позволит клиницисту оптимизировать индивидуальный подход к пациенту с определением необходимой длительности антикоагулянтной и компрессионной терапии, что позволит снизить вероятность развития тяжелой степени ПТФС у больных молодого возраста с ВТЭ.

Установлено, что максимально раннее начало терапии с обеспечением достаточного уровня гипокоагуляции (при применении варфарина МНО в пределах 2,0–3,0) именно в первые месяцы лечения является основным условием благоприятного исхода эпизода ВТЭ независимо от наличия наследственных или/и приобретенных факторов риска. Соблюдение данного требования будет способствовать профилактике возникновения рецидива тромбоза и тяжелого ПТФС.

Данные о распределении генотипов изученных генов в здоровой популяции Северо-Западного региона России могут быть использованы в качестве контроля при проведении аналогичных ассоциативных исследований.

Методология и методы исследования

В работе использованы общенаучные (ретроспективный и проспективный анализы данных, сравнительно-сопоставительный синтез) и частные научные методы (клинические, инструментальные, лабораторные, статистические).

Проспективный анализ включал определение частоты встречаемости генотипов ключевых генов, ассоциированных с активностью плазменного звена гемостаза, у пациентов с ВТЭ и в группе контроля, а также выявление особенностей их распределения в различных клинических подгруппах больных. В остром периоде заболевания данные, полученные с помощью клинических, инструментальных и лабораторных методов, сопоставлялись с тяжестью первичного эпизода ВТЭ.

Ретроспективный анализ проводился на основе телефонного анкетирования и при личном визите в клинику. Период наблюдения составил до 10 лет с момента дебюта заболевания. Результаты лечения оценивались по характеру течения заболевания (наличие рецидива и тяжелого ПТФС) в зависимости от длительности и качества соблюдаемой терапии.

Для выявления маркеров и предикторов тяжелого исхода ВТЭ была проведена комплексная оценка взаимосвязи полиморфизма изучаемых генов, приобретенных факторов риска и клинико-лабораторных показателей в остром и отдаленном периодах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наряду с известными детерминантами наследственной тромбофилии – мутациями FII 20210G/A и FV 1691G/A, самостоятельными генетическими факторами риска ВТЭ у пациентов молодого возраста, проживающих в Северо-Западном регионе России, являются варианты FI-A 312 Ala/Ala и EPCR 219Gly, а у женщин также FXIII-A 34 Leu/Leu.
2. Приобретённые факторы риска не обнаруживались в 45,7% случаев ВТЭ у пациентов молодого возраста. Выявление протромботических вариантов генов FII (20210A), FV (1691A), FI-A (312 Ala/Ala), EPCR (219Gly) и FXIII-A (34Leu/Leu) позволяет охарактеризовать причину повышенной индивидуальной склонности к тромбозу у 40,8% больных, в том числе, в 41,8% случаев идиопатического ВТЭ.
3. Аллельный полиморфизм генов FII (20210A), FV (1691A), EPCR (219Gly) и FXIII-A (34Leu/Leu) оказывает влияние на характер клинических проявлений острого ВТЭ, степень реканализации и тяжесть ПТФС.
4. Наиболее значимыми предикторами тяжелого ПТФС у пациентов молодого возраста являются короткие курсы антикоагулянтной терапии (до трех месяцев), ожирение, ипсилатеральное рецидивирование ТГВ и варикозная болезнь в анамнезе.
5. Максимально раннее достижение терапевтического уровня гипокоагуляции снижает риск развития рецидива ВТЭ и тяжелого ПТФС независимо от наличия у пациента наследственных или/и приобретенных факторов риска.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Достоверность и обоснованность результатов исследования подтверждаются данными, полученными в ходе проспективного и ретроспективного анализа 304 пациентов с ВТЭ в возрасте до 45 лет с применением современных молекулярно-генетических, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования. Основные положения диссертации и полученные результаты были доложены и обсуждены на XVI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2010 г.), V Санкт-Петербургском Венозном Форуме (2012 г.), 23 (XXVII) Международной конференции «Актуальные вопросы сосудистой хирургии» (Санкт-Петербург, 2012), XVIII конгрессе Европейской ассоциации гематологов (Стокгольм, 2013 г.), VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика-2014» (Москва, 2014 г.), XIX конгрессе Европейской ассоциации гематологов (Милан, 2014 г.), XXV конгрессе Международного общества по тромбозу и гемостазу (Торонто, 2015 г.), Всероссийских конференциях с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2011, 2013, 2015 гг.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу клинического отделения хирургической гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и отделения сосудистой хирургии ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, а также используются при обучении интернов и ординаторов в этих учреждениях.

Публикации результатов исследований

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 13 рисунками. Библиография включает 183 источника, из них 13 – отечественных и 170 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Автором было лично выполнено ультразвуковое исследование пациентов с острым ВТЭ; проведена стратификация пациентов по риску заболевания с формированием клинических групп для дальнейшего анализа полученных данных; проведен сбор анамнестических данных пациентов, ранее проходивших лечение острого ВТЭ в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России или/и ГБУ СПб НИИ СП им. И.И.

Джанелидзе; проведена оценка наличия приобретенных и наследственных факторов риска ВТЭ, а также степени тяжести ПТФС в отдаленном периоде; выполнена статистическая обработка данных клинического и лабораторного обследования больных, проведен анализ и обобщение полученных результатов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явилась группа из 304 пациентов с инструментально подтвержденным эпизодом ВТЭ (ТГВ или/и ТЭЛА), которые проходили стационарное или амбулаторное лечение в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России или/и НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в период с 2000 по 2011 год. Основным критерием включения в исследование явился возраст пациентов до 45 лет на момент манифестации заболевания. Были обследованы 145 мужчин и 159 женщин. Средний возраст пациентов составил 37,4 года (от 17 до 45 лет). Изолированный тромбоз глубоких вен (иТГВ) был диагностирован у 61,2% больных (n=186); тромбоз, осложненный ТЭЛА (ТГВ+ТЭЛА) встречался у 87 пациентов (28,6%); в остальных случаях заболевание проявилось в виде «изолированной ТЭЛА» (10,2%, n=31). Смертность за период наблюдения составила 2,3% (n=7). Причины смерти были различными.

В отдаленном периоде до 10 лет из общей группы было отслежено 264 пациента (86,8%) с помощью телефонного анкетирования или при личном визите в клинику. Из них только у 120 человек была возможность оценить тяжесть посттромбофлебитического синдрома, из которых в 31,7% случаев (n=38) был установлен тяжелый посттромбофлебитический синдром (ХВН по СЕАР₄₋₆). У остальных пациентов (n=82; 68,3%) ПТФС протекал в легкой форме (ХВН по СЕАР₀₋₃). Рецидив заболевания был выявлен у 38,3% пациентов (n=46).

Из общей группы обследованных больных у 250 (82,2%) человек на базе лаборатории биохимии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (руководитель – д.б.н. С.И. Капустин) было выполнено молекулярно-генетическое типирование полиморфизма 9 генов, ассоциированных с активностью плазменного звена гемостаза: α -субъединицы FI (Thr312Ala), β -субъединицы FI (-455 G/A), FII (20210 G/A), FV (1691 G/A), FXII (46 C/T), A-субъединицы FXIII (Val34Leu), PAI-1 (-675 4G/5G), TRA (311 п.н. Ins/Del), EPCR (Ser219Gly). При установлении особенностей генетического профиля группы пациентов с ВТЭ, контрольную группу (КГ) составили здоровые люди (n=191), соответствовавшие по полу и возрасту исследуемому контингенту больных и не имевшие на момент обследования тромботических эпизодов в анамнезе. Для оценки возможного влияния генетических факторов на характер клинического течения ВТЭ и отдаленные результаты лечения был проведен сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов изученных генов в различных группах пациентов: в зависимости от клинических проявлений острого ВТЭ (изолированный ТГВ; изолированная ТЭЛА;

ТГВ, осложненный ТЭЛА), наличия рецидива заболевания и степени тяжести ХВН, типа реканализации по данным УЗДС нижних конечностей в отдаленном периоде.

Объективное обследование пациентов включало опрос жалоб, семейного и личного анамнеза по ВТЭ и осмотр с оценкой клинической вероятности заболевания. Приобретенные факторы риска выявлялись с помощью анкетирования: телефонного – при ретроспективном анализе, и письменного – при проспективном. Оценка тяжести состояния в отдаленном периоде была основана на жалобах пациента в ходе телефонного опроса и объективных данных при личном визите в клинику. Ориентируясь на клиническую шкалу $CEAP_{0-6}$, пациентам присваивался один из семи классов (Vasquez M.A., et al, 2010). Также были учтены документально подтвержденные данные о перенесенном рецидиве ТГВ или/и ТЭЛА. Особое внимание уделялось информации о соблюдении пациентом комплаентности терапии: длительность приема оральных антикоагулянтов, уровень поддерживаемой гипокоагуляции (МНО), ношение лечебного эластического компрессионного трикотажа.

Для диагностики острого эпизода ТГВ использовали компрессионное дуплексное ангиосканирование, выполненное на аппарате Siemens (Acuson 128XP/10; Mountain View, CA, USA). Основными УЗИ-критериями подтверждения ТГВ являлись визуализация тромба в просвете вены, несжимаемость вены при прямой ее компрессии линейным датчиком и цветовое картирование венозных сегментов, недоступных к компрессии. Тромбоэмболия легочной артерии была подтверждена СКТ-пульмонографией, которая выполнялась на томографе Light Speed 16 (GE) с внутривенным введением контраста по стандартной методике, или ангиопульмонографией (Integris V 3000, Philips, Eindhoven, Нидерланды). Критерием в данном случае являлось обнаружение тромбоэмболов с внутрисосудистым заполнением легочных артерий (центральных, сегментарных и субсегментарных).

При оценке тяжести течения эпизода ТГВ учитывался тип реканализации: полная, неполная (маргинальный и кавернозный), окклюзия. Были использованы следующие УЗИ-критерии: венозной обструкции – отсутствие компрессии, дефекта наполнения в ЦДК и видимого просвета из-за тромба без признаков венозного кровотока; неполной реканализации – частичная компрессия вены, видимый просвет тромба, признаки спонтанного внутрисосудистого кровотока. При маргинальном типе наблюдалось утолщение стенки вены с уменьшением диаметра просвета; при кавернозном – формирование фиброзных «каналов» внутри тромба в виде сот, наличие смешанного кровотока в ЦДК (Puskás A. et al., 2009). Полная реканализация характеризовалась полной компрессией вены, окраской просвета цветом в ЦДК, при этом утолщенные из-за фиброза стенки вены не являлись анатомическим препятствием кровотоку. Патологический рефлюкс в общей бедренной, бедренной и подколенной венах определялся, как $> 0,5$ секунды (Labropoulos N. et al., 2009). Рецидив тромбоза устанавливался на основании сравнения с предыдущими данными УЗДС нижних конечностей, при увеличении диаметра вены, отсутствии компрессии, наличии тромботических масс в просвете вены, утолщении и деформации венозной стенки.

Лабораторное обследование включало общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, общий анализ мочи. При проведении молекулярно-генетического типирования в качестве материала исследования использовались образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови. Идентификацию полиморфизма 9 генов, ассоциированных с активностью плазменного звена гемостаза, осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Аллельные варианты, обусловленные точечными нуклеотидными заменами, определялись с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ПЦР-продукта – метод ПЦР-ПДРФ.

Полученные данные были проанализированы с помощью статистических пакетов SPSS (версия 17,0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) и GraphPad Prism (версия 5; GraphPad Software Inc., San Diego, USA). Для оценки различий между группами использовали непараметрические методы статистики: критерий Манна-Уитни, критерий «хи-квадрат» Пирсона, точный критерий Фишера. Коэффициент «отношения шансов» (OR – odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI – confidence interval) и р-значение определяли с помощью таблицы сопряженности с использованием критерия «хи-квадрат» Пирсона и точного критерия Фишера. Для оценки влияния независимых факторов на исследуемый признак использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для выявления предикторов тяжелого ПТФС была построена прогностическая модель с использованием дискриминантного анализа. Оценку уровней значимых ($p < 0,05$) межгрупповых различий осуществляли с помощью критериев Мана-Уитни, «хи-квадрат» Пирсона, точного критерия Фишера.

Основные результаты исследования

На первом этапе исследования оценивали распределение генотипов изучаемых генов у больных с ВТЭ и в контрольной группе. Как видно из таблицы 1, был выявлен ряд статистически значимых различий между указанными группами.

Носительство мутации G20210A в гене фактора II встречалось у больных в 6 раз чаще, по сравнению с группой контроля (9,6% против 1,6% соответственно; OR=6,3; 95% CI: 1,9–21,4; $p=0,0005$). Доля гетерозиготных носителей Лейденской мутации в гене фактора V среди пациентов в 3,4 раза превышала таковую в контроле (14,8% против 4,4% соответственно; OR=3,8; 95% CI: 1,7–8,3; $p=0,0004$). Высокая доля лиц, содержащих в генотипе аллели FII 20210A (24/250, 9,6%) и FV 1691A (39/250, 15,6%), в группе пациентов с ВТЭ, по сравнению с КГ, указывает на существенную роль этих наследственных факторов риска в патогенезе заболевания, что согласуется с данными международных исследований (Gohil R. et al., 2009; Cosmi B., et al., 2013).

Частота встречаемости гомозиготного варианта FI-A 312Ala/Ala среди пациентов с ВТЭ в 2,2 раза превышала таковую в группе здоровых лиц (12,8% против 5,8% соответственно; OR=2,4; 95% CI: 1,2–5,0, $p=0,02$). В исследуемой группе больных также преобладали случаи носительства варианта EPCR 219Gly (гетеро- и гомозиготы), с увеличением риска ВТЭ в 1,6 раз (26,8% против 18,4% в

норме; OR=1,6; 95% CI: 1,0–2,6; p=0,04). При этом гомозиготный генотип EPCR 219 Gly/Gly встречался среди больных с ранним дебютом ВТЭ почти в 5 раз чаще, чем в КГ (2,8% против 0,6% соответственно; OR=5,6; 95% CI: 0,7–49,0; p=0,05).

Таблица 1

Распределение генотипов исследуемых генов у пациентов с ВТЭ и в КГ.

Полиморфизм	Генотип	Частота генотипа, %		OR (95% CI)	p
		ВТЭ	КГ		
Фактор I (β-субъединица) -455 G/A	-455 G/G	53,6	56,0	-	-
	-455 G/A	42,0	36,3	1,2 (0,8–1,8)	0,36
	-455 A/A	4,4	7,7	0,6 (0,3–1,3)	0,21
Фактор I (α-субъединица) Thr312Ala	312 Thr/Thr	47,2	51,7	-	-
	312 Thr/Ala	40,0	42,5	1,03 (0,7–1,5)	0,91
	312Ala/Ala	12,8	5,8	2,4 (1,2–5,0)	0,02
Фактор II 20210 G/A	20210 G/G	90,4	98,4	-	-
	20210 G/A	9,6	1,6	6,3 (1,9–21,4)	0,0005
	20210 A/A	0,0	0,0	-	-
Фактор V 1691 G/A	1691 G/G	84,4	95,6	-	-
	1691 G/A	14,8	4,4	3,8 (1,7–8,3)	0,0004
	1691 A/A	0,8	0,0	-	-
Фактор XII 46 C/T	46 C/C	50,8	47,6	-	-
	46 C/T	41,2	45,9	0,8 (0,6–1,2)	0,42
	46 T/T	8,0	6,5	1,2 (0,6–2,6)	0,70
Фактор XIII Val34Leu	34 Val/Val	46,8	47,1	-	-
	34 Val/Leu	44,0	47,7	0,9 (0,6–1,4)	0,76
	34 Leu/Leu	9,2	5,2	1,8 (0,9–4,0)	0,14
PAI-1 -675 4G/5G	-675 5G/5G	18,4	18,1	-	-
	-675 4G/5G	45,6	48,4	0,9 (0,6–1,6)	0,89
	-675 4G/4G	36,0	33,5	1,07 (0,6–1,8)	0,89
TPA 311 п.н. Ins/Del	Del/Del	23,2	24,9	-	-
	Del/Ins	47,2	48,0	1,07 (0,6–1,7)	0,86
	Ins/Ins	29,6	27,1	1,2 (0,7–1,9)	0,56
EPCR Ser219Gly	219 Ser/Ser	73,2	81,5	0,6 (0,4–1,0)	0,04
	219 Ser/Gly	24,0	17,8	1,5 (0,9–2,36)	0,13
	219Gly/Gly	2,8	0,6	5,6 (0,7–49,0)	0,05

Для выявления новых самостоятельных наследственных факторов риска ВТЭ был проведен сравнительный анализ групп без учета наиболее значимых детерминант тромбофилии – мутаций FV Leiden и FII 20210 G/A (n=192; 76,8%). В данной группе пациентов с ВТЭ наблюдалось статистически значимое увеличение доли лиц с генотипом FI-A 312Ala/Ala, по сравнению с контролем (11,9% против 5,8%; OR=2,3, 95% CI: 1,0–5,0; p=0,04). Такие же значимые различия были

обнаружены при анализе носительства варианта EPCR 219Gly, который встречался у 57 (29,7%) больных, не имевших мутаций в генах факторов II и V (OR=1,9; 95% CI: 1,2–3,0; p=0,01). Существенное увеличение риска ВТЭ наблюдалось как для гетеро-, так и для гомозиготного генотипа EPCR (219Gly/Gly) – в 1,7 и 6,0 раз соответственно (26,5% против 17,8%; OR=1,7, 95% CI: 1,0–2,7; p=0,04 и 3,1% против 0,6%; OR=6,0, 95% CI: 0,7–52,0; p=0,12). По остальным генам не было выявлено статистически значимых различий. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что варианты F1 312 Ala/Ala и EPCR 219Gly являются самостоятельными генетическими факторами риска ВТЭ у лиц молодого возраста, проживающих в Северо-Западном регионе РФ.

При сравнительном анализе особенностей полиморфизма изучаемых генов у мужчин и женщин с ВТЭ были выявлены статистически значимые различия между указанными группами в частоте встречаемости (ЧВ) вариантов генов А-субъединицы фактора XIII и EPCR. Доля гомозиготных носителей варианта 34Leu фактора XIII среди женщин с ВТЭ оказалась в 2,5 раза выше, чем в группе больных мужского пола (13,0% против 5,1% соответственно, OR=2,6; 95% CI: 1,2–6,1; p=0,02). При сравнении с группой контроля увеличение ЧВ варианта FXIII 34 Leu/Leu у женщин с ВТЭ также оказалось статистически значимым (13,0% против 5,2 % соответственно, OR=2,5; 95% CI: 1,2–6,1; p=0,023) (рисунок 1). При анализе полиморфизма EPCR Ser219Gly доля гетерозигот среди пациентов мужского пола почти в 1,5 раза превышала таковую у женщин с ВТЭ (28,6% против 19,8% соответственно, OR=1,4; 95% CI: 1,0–3,3; p=0,042). При сравнении с группой контроля также обнаружено существенное увеличение доли гетерозиготного носительства варианта 219Gly в группе пациентов мужского пола: 28,6% против 17,8% соответственно (OR=1,6; 95% CI: 0,9–3,5; p=0,035) (рисунок 1).

Для остальных исследуемых генов статистически значимых отличий в ЧВ отдельных генотипов у пациентов разного пола обнаружено не было.

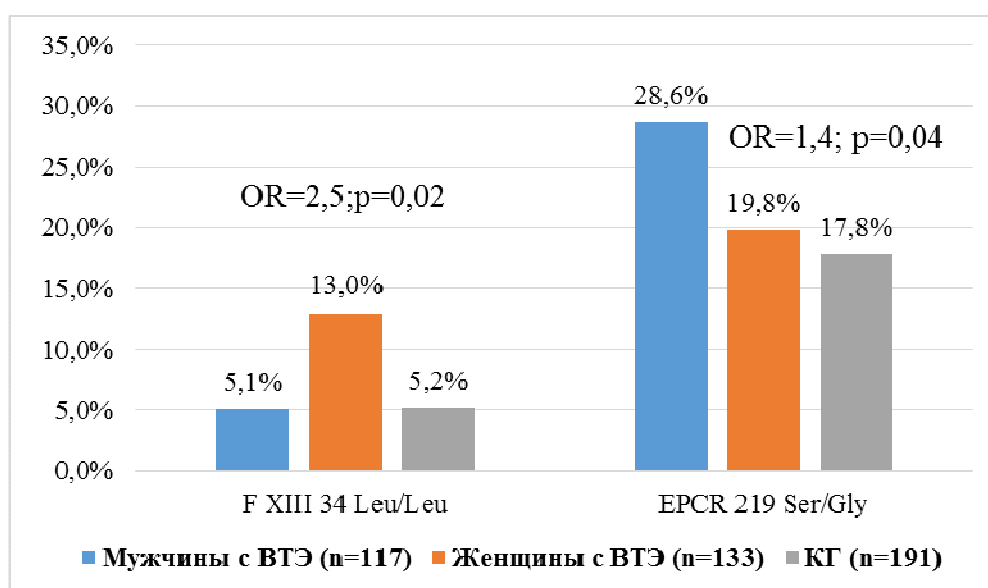


Рисунок 1. Распространенность вариантов FXIII 34Leu/Leu и EPCR 219Ser/Gly у мужчин и женщин с ВТЭ.

При установлении особенностей распределения аллельных вариантов изучаемых генов в различных клинических группах ВТЭ (иТГВ, ТГВ+ТЭЛА) были выявлены определенные закономерности. Так, гетерозиготы по гену FXIII в 1,5 раза реже встречались в подгруппе ТГВ+ТЭЛА, чем у пациентов с изолированным ТГВ (30,2% против 48,7% соответственно; OR=0,5; 95% CI: 0,2–0,9; p=0,02). В то же время, гомозиготные носители варианта FXIII 34Leu обнаруживались среди больных с ТЭЛА в полтора раза чаще, чем среди лиц с иТГВ (11,3 % против 6,5% соответственно; OR=1,6; 95% CI: 0,6–4,3; p=0,43). Доля гетерозигот по гену фактора V среди пациентов с изолированным ТГВ в 2,3 раза превышала таковую в группе больных с ТЭЛА (17,5% против 7,5%; OR=2,3; 95% CI: 0,9–6,0; p=0,07), однако различия не были статистически значимыми. Этот результат согласуется с утвердившимся в литературе фактом парадоксального явления – протективной роли мутации FV Leiden в развитии тромбоэмболических осложнений (Hirmerova J. et al., 2014). Напротив, ЧВ гетерозиготного варианта гена FII 20210 G/A была в 1,5 раза выше у лиц с тромбоэмболией легочной артерии, чем у больных с неосложненным ТГВ (11,3% против 7,8%; OR=1,5; 95% CI: 0,6–4,3; p=0,4). Кроме того, генотипы EPCR 219 Gly/Gly и FI –455 AA реже встречались в группе пациентов с ТГВ, осложненным ТЭЛА, чем у больных с иТГВ (1,9% против 3,2%, OR=0,8; 95% CI: 0,1–4,0; p=0,90 и 1,8% против 4,5%; OR=0,3; 95% CI: 0,04–2,6; p=0,43 соответственно) (рисунок 2). Указанные различия также не были статистически значимыми, возможно, в связи с недостаточно большой численностью сравниваемых групп. По этой же причине группа пациентов с изолированной ТЭЛА не рассматривалась при проведении данного анализа.

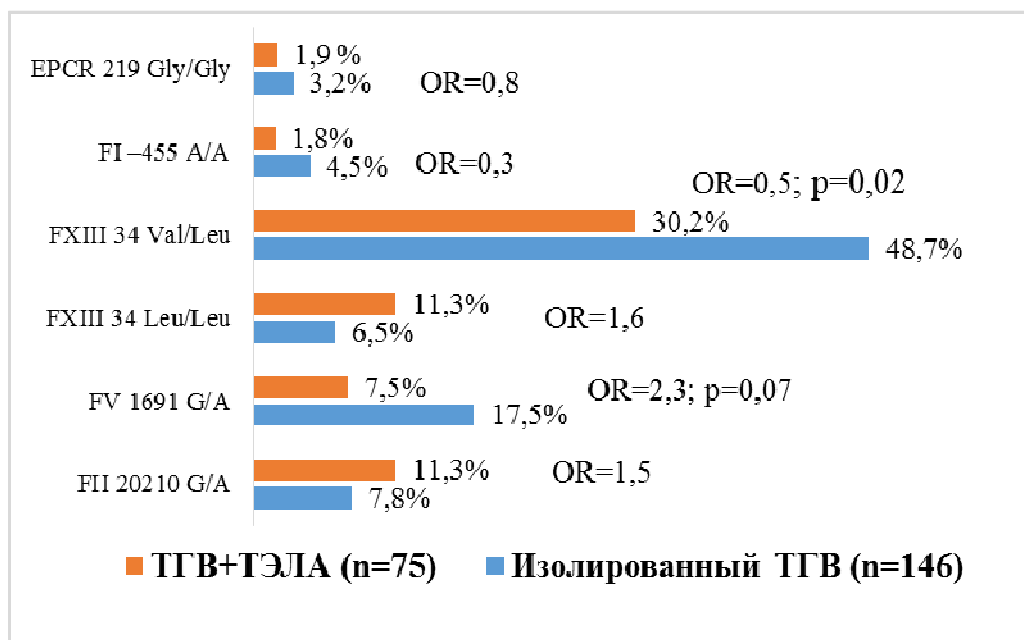


Рисунок 2. Частота встречаемости наиболее значимых генотипов при различных клинических проявлениях ВТЭ (иТГВ и ТГВ+ТЭЛА).

В ходе работы был изучен характер распределения генотипов исследуемых генов у больных с различной локализацией тромбоза глубоких вен нижних конечностей (проксимальный либо дистальный). По результатам сравнительного анализа в двух группах значимые различия были получены только для гетерозиготного носительства варианта FII 20210A, которое в 3,5 раза чаще встречалось в группе с проксимальным ТГВ, чем при дистальном (12,1% против 2,8%, OR=3,5; 95% CI: 0,9–13,4; p=0,017). Доля гетерозигот по FV 1691G/A в группе с проксимальным ТГВ превышала в 1,7 раз таковую у больных с дистальной локализацией тромбоза (17,4% против 9,7%, OR=1,7; 95% CI: 0,8–3,2; p=0,096), хотя гомозиготы в 2 раза чаще были выявлены у пациентов с дистальным ТГВ (1,4% против 0,7%, OR=2,0; 95% CI: 0,1–33,4; p=0,55). Анализ полиморфизма других генов не обнаружил значимых различий в распределении генотипов в зависимости от локализации тромбоза в системе глубоких вен. Следует отметить, что к проксимальным тромбозам мы относили поражение подколенной вены и вышележащих сегментов, к дистальным – глубоких вен голени.

При оценке приобретенных факторов риска ВТЭ среди пациентов молодого возраста в 45,7% случаев не было выявлено какого-либо определенного внешнего фактора, спровоцировавшего заболевание. Наиболее распространенными приобретенными факторами риска были: варикозная болезнь (24,3%), операция (17,4%), у женщин – прием эстрогенов (20,7%), беременность (18,9%). Семейный анамнез по ВТЭ отмечали 20,1% пациентов.

Идиопатический венозный тромбоз в группе больных, прошедших молекулярно-генетическое типирование на исследуемые генотипы (n=250), определялся в 48,8% случаях (n=122). Выявление протромботических вариантов FII 20210G/A и FV 1691G/A, FI-A 312 Ala/Ala, EPCR 219Gly и FXIII-A 34Leu/Leu позволило охарактеризовать причину повышенной индивидуальной склонности к тромбозу у 40,8% (n=102) больных (41,2% мужчин и 58,8% женщин), в том числе, в 41,8% случаев идиопатического ВТЭ (n=51).

В отдаленном периоде в сроке до 10 лет оценивали тяжесть ПТФС у 120 пациентов, 67 из которых прошли генетическое исследование (55,8%). У 15 больных (22,4%) заболевание осложнилось ХВН тяжелой степени (CEAP₄₋₆). При сравнении групп пациентов с легкой и тяжелой степенью ХВН были выявлены значимые различия в распределении генотипов ряда изучаемых генов (рисунок 3).

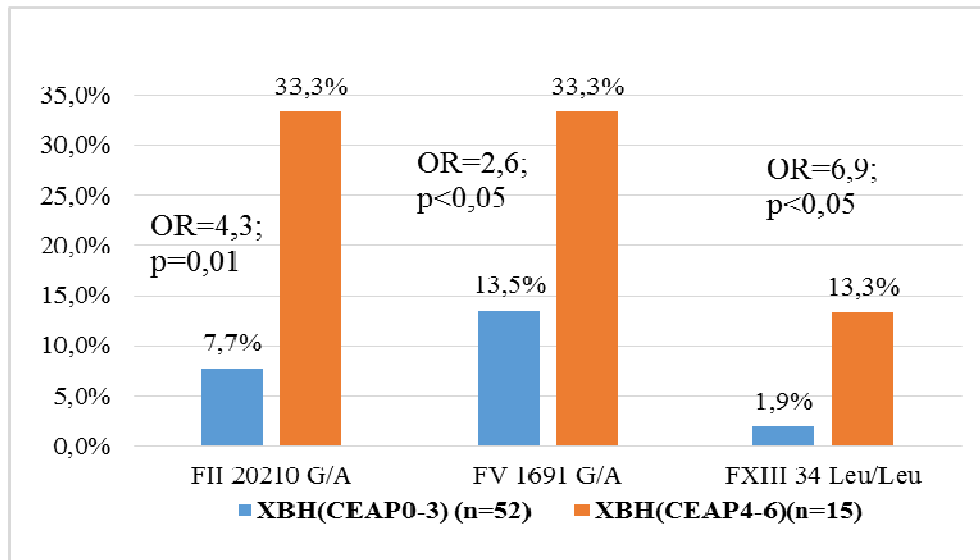


Рисунок 3. Частота встречаемости наиболее значимых генотипов при различной степени тяжести ПТФС (XBN по CEAP₀₋₆).

Так, риск тяжелой степени XBN увеличивался более чем в 4 раза при гетерозиготном носительстве мутации 20210G/A в гене протромбина (33,3% против 7,7%, OR=4,3; 95% CI: 1,3–14,1; p=0,01). Доля гетерозигот по FV Leiden в группе тяжелого ПТФС превышала таковую среди пациентов с легкой степенью тяжести ПТФС в 2,5 раза (33,3% против 13,5% соответственно, OR=2,6; 95% CI: 0,9–7,1; p<0,05). У носителей генотипа FXIII 34Leu/Leu наблюдалось 7-кратное увеличение риска развития тяжелого ПТФС (13,3% против 1,9%, OR=6,9; 95% CI: 0,70–67,5; p<0,05). Для других генов выраженных различий между группами не было обнаружено. Несмотря на высокий процент рецидивов в группе (38,3%; n=46), не было выявлено значимых различий в распределении исследуемых генотипов между сравниваемыми группами.

Контрольное ультразвуковое исследование через год после перенесенного острого ТГВ удалось провести 49 пациентам, прошедшим генотипирование (19,6%). Из них изолированный ТГВ (проксимальный/дистальный: 29/7) был выявлен у 36 пациентов, а ТГВ, осложненный ТЭЛА, – у 13 пациентов. Тромбоэмболические осложнения наблюдались только при проксимальной локализации ТГВ. Почти у половины обследованных пациентов с острым проксимальным ТГВ (иТГВ/ТГВ+ТЭЛА) реканализация протекала по маргинальному типу (n=20; 47,6%), у 35,7% (n=15) – по кавернозному типу, окклюзия была диагностирована у 14,3% (n=6). Дистальный ТГВ спустя год после дебюта заболевания у всех пациентов был полностью реканализован (n=7). Несмотря на сочетанное наследование аллельных вариантов генов в геноме, можно проследить определенную зависимость степени и типа реканализации тромбоза от полиморфизма исследуемых генов. У носителей вариантов FI-A 312 Thr/Ala и EPCR 219Gly реканализация тромбоза была выше 70% ($\pm 29,4$). Маргинальный тип был характерен для генотипов FI-A 312 Thr/Ala и PAI-1 –675 4G/5G, которые в два раза реже встречались в группе с кавернозным типом (OR=0,6; p=0,34 и OR=0,5; p=0,27, соответственно). Напротив, окклюзия

ассоциировалась с вариантами FII G20210A, FV Leiden и FXIII 34 Val/Leu. Кавернозный тип встречался значительно чаще у носителей таких генотипов, как FV 1691 G/A (OR=3,3; p=0,16), TPA Ins/Ins (OR=2,7; p=0,42), EPCR 219 Ser/Gly (OR=2,7; p=0,20), FI -455 A/A (OR=2,7; p=0,42) и FII 20210 G/A (OR=1,3; p=0,74), тем самым повышая риск развития тяжелой степени ПТФС. Стоит отметить, однако, что все указанные различия не были статистически значимыми.

Для определения наиболее значимых клинико-лабораторных маркеров тяжести острого ВТЭ пациенты были стратифицированы на две группы: с легкими проявлениями ТГВ (пациенты с дистальным ТГВ, n=9) и тяжелым течением ВТЭ (пациенты с проксимальным ТГВ или/и с явлениями тромбоэмболии легочной артерии, 81%, n=38). При проведении однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) между группами были выявлены значимые различия (таблица 2).

Таблица 2

Клинико-лабораторные маркеры тяжести ВТЭ.

Признак	Дистальный и ТГВ, 19% (n=9)	Проксимальный ТГВ, ТЭЛА, ТГВ+ТЭЛА, 81% (n=38)	p
Отек пораженной конечности	44,4%	84,2%	0,011
Боль в симптоматической конечности	66,7%	73,7%	0,672
Одышка	-	36,8%*	0,030
ЧСС/мин	82,7 (±18,61)	84,9 (±17,34)	0,842
Температура тела (°C)	36,7 (±0,433)	37,1 (±0,477)	0,006
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	7,37 (±0,67)	8,26 (±3,02)	0,485
Белок в моче (г/л)	0,00 (±0,007)	0,03 (±0,051)	0,080
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	263,0 (±42,4)	267,1 (±143,6)	0,962
*у всех пациентов с явлениями ТЭЛА			

Одним из наиболее значимых предикторов тяжелого течения изолированного ТГВ был отек пораженной нижней конечности, который наблюдался в 2 раза чаще, чем при дистальном ТГВ (p=0,011). Одышка была характерна для всех пациентов с явлениями тромбоэмболии (p=0,030). К важным маркерам тяжелого ВТЭ можно также отнести субфебрильную температуру тела 37,1±0,477 (°C) (p=0,006) и микропротеинурию 0,03±0,051 (г/л) (p=0,080) (рисунок 4).

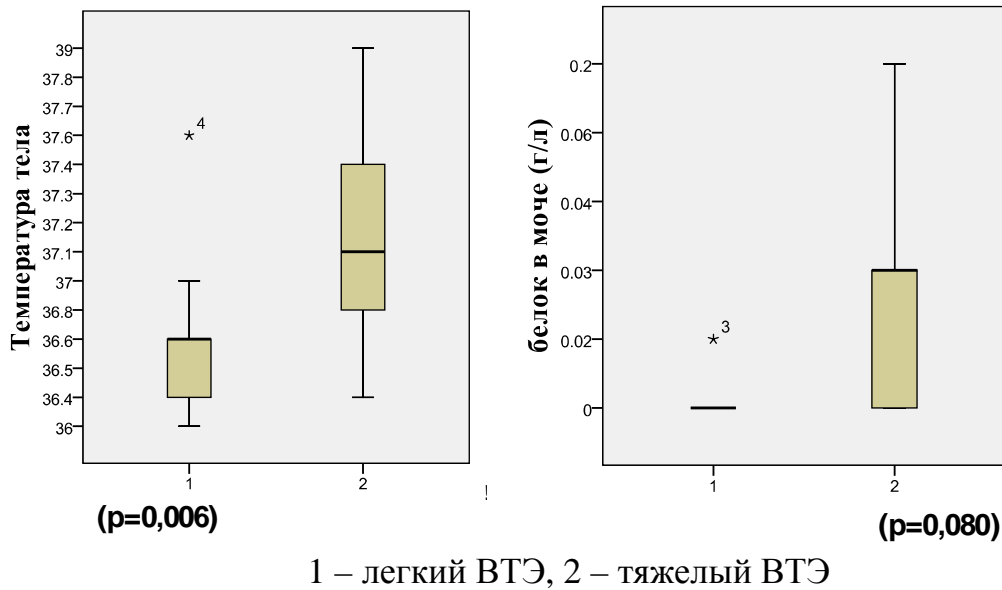


Рисунок 4. Клинико-лабораторные маркеры тяжести ВТЭ (тест ANOVA).

Одной из основных задач нашего исследования было оценить тяжесть исхода заболевания в зависимости от соблюдаемой терапии. Результаты сравнительного анализа степени тяжести ХВН (CEAP₀₋₆) между двумя группами представлены в таблице 3.

Таблица 3

Риск развития тяжелой степени тяжести ХВН (CEAP₄₋₆) в зависимости от соблюдения комплаентности терапии.

Длительность антикоагулянтной терапии	ХВН (CEAP ₀₋₃), n=82 (%)	ХВН (CEAP ₄₋₆), n=38 (%)	OR (95 % CI)	p
ОАК – нет, до 1 месяца	31,7	52,6	1,7 (1,0–2,6)	0,025
ОАК – 3 месяца	24,4	10,5	0,4 (0,1–1,14)	0,068
ОАК – 6 месяцев	20,7	13,2	0,6 (0,2–1,5)	0,292
ОАК – год и более	23,7	23,2	0,9 (0,4–2,4)	0,561
МНО без контроля или <1,7	40,2	73,7	1,8 (1,3–2,5)	0,001
МНО 1,7–2,5;	59,8	26,3	0,4 (0,3–0,78)	
Компрессионный трикотаж +	75,6	60,5	0,8 (0,6–1,03)	0,055
Компрессионный трикотаж –	24,4	39,5	1,7 (0,9–3,09)	

Примечание: ОАК – оральные антикоагулянты.

Полученные результаты показали, что развитие тяжелой степени ХВН не зависит от длительного приема антикоагулянтов (год и более, $p=0,56$), однако риск увеличивается в 1,7 раза при несоблюдении терапии в первые месяцы ($OR=1,7$; 95% CI: 1,0–2,6; $p=0,025$). Несоблюдение уровня МНО при приеме варфарина в пределах терапевтического диапазона (2–3) увеличивает риск развития тяжелой степени ХВН в 1,8 раза ($OR=1,8$; 95% CI: 1,3–2,5; $p=0,001$). Неиспользование лечебного компрессионного трикотажа также значительно увеличивает риск тяжелого ПТФС ($OR=1,7$; 95% CI: 0,9–3,09; $p=0,055$).

Для выявления наиболее значимых предикторов тяжелой степени ПТФС был проведен дискриминантный анализ наиболее значимых клинических, наследственных и приобретенных факторов, влияющих на исход ТГВ (таблица 4).

Таблица 4

Предикторы тяжелого ПТФС (ХВН по СЕАР₄₋₆).

Признак: 0 – нет 1 – да	Обозначение переменных в дискриминантном уравнении	p	Коэффициенты уравнения (b_{1-n})
Первичный проксимальный ТГВ	x_1	0,506	0,244
Ипсилатеральный рецидив ТГВ	x_2	0,075	0,966
Избыточная масса тела	x_3	0,002	1,260
Варикозная болезнь	x_4	0,087	0,071
ОАК – до 1 месяца	x_5	0,651	-0,667
ОАК – 3 месяца	x_6	0,030	-1,131
6 месяцев	x_7	0,687	-0,475
ОАК – год и более*	x_8	0,184	-
МНО: без контроля или $<1,7$	x_9	0,198	0,105
Лечебный компрессионный трикотаж :1 – нет	x_{10}	0,187	-0,662
FV 1691 G/A	x_{11}	0,160	-0,964
FII G20210A	x_{12}	0,501	0,567
FXIII Val34Leu	x_{13}	0,141	-0,646
ЕРСR Ser219Gly	x_{14}	0,299	0,448
Курение	x_{15}	0,688	-0,088
Константа уравнения (a)			-0,355
*Переменная не используется в анализе			

Дискриминантное уравнение имеет вид:

$$d = 0,966 * x_2 + 1,260 * x_3 + 0,071 * x_4 - 1,131 * x_6 - 0,355 = 0,811,$$

где x_2 – ипсилатеральный рецидив ТГВ; x_3 – избыточная масса тела; x_4 – варикозная болезнь в анамнезе; x_6 – длительность антикоагулянтной терапии до трех месяцев, а – константа уравнения, d – дискриминантная функция.

Точность прогнозирования модели составила 80,3%. Следовательно, опираясь на данные дискриминантной функции при наличии у пациента условий, соответствующих переменным уравнения, можно предположить развитие тяжелого исхода перенесенного ТГВ (ХВН по СЕАР₄₋₆).

Как видно из дискриминантного уравнения, к наиболее значимым предикторам тяжелого ПТФС (ХВН по СЕАР₄₋₆) у пациентов молодого возраста можно отнести короткие курсы антикоагулянтной терапии (до трех месяцев), ожирение, ипсилатеральное рецидивирование ТГВ и варикозную болезнь в анамнезе.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали важную роль мутаций FII 20210G/A, FV 1691G/A и вариантов FI-A 312 Ala/Ala, EPCR 219Gly и FXIII-A 34Leu/Leu в патогенезе ВТЭ у пациентов молодого возраста, выявили закономерности клинического течения и тяжести исхода заболевания в зависимости от наследственных и приобретенных факторов риска, а также от соблюдения комплаентности терапии.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее распространенными генетическими факторами риска ВТЭ у лиц молодого (до 45 лет) возраста, проживающих в Северо-Западном регионе России, являются мутации FII 20210G/A, FV 1691G/A (Leiden), а также варианты FI-A 312 Ala/Ala и EPCR 219Gly. Генотип FXIII-A 34Leu/Leu является самостоятельным фактором риска ВТЭ у женщин.

2. Приобретенные факторы риска не обнаружены у 45,7% пациентов с ранним дебютом ВТЭ. В этой группе носительство установленных генетических факторов риска встречается у 41,8% больных молодого возраста (41,2% мужчин и 58,8% женщин).

3. Выявлены ассоциативные связи между генотипом пациента и характером клинических проявлений ВТЭ в остром периоде. Варианты FXIII 34Val/Leu, FV 1691GA, EPCR 219Gly и FI –455AA чаще обнаруживаются у лиц с изолированным ТГВ, тогда как генотипы FII 20210GA и FXIII 34Leu/Leu наиболее характерны для группы лиц с тромбозом легочной артерии.

4. Наличие в генотипе мутации FII 20210G/A, FV Leiden или/и FXIII 34Leu/Leu ассоциировано с окклюзией и кавернозным типом реканализации и оказывает влияние на риск тяжелой степени ПТФС.

5. Наиболее значимыми факторами развития тяжелой степени ПТФС (ХВН по СЕАР₄₋₆) у пациентов молодого возраста являются ожирение, короткие (до трех месяцев) курсы антикоагулянтной терапии, неиспользование лечебного

компрессионного трикотажа, ипсилатеральный рецидив ТГВ и варикозная болезнь в анамнезе.

6. Основным фактором благоприятного исхода ВТЭ у пациентов молодого возраста является соблюдение адекватной антикоагулянтной терапии. Риск тяжелой степени ПТФС возрастает в 1,8 раза при уровне МНО < 2 в течение 6 месяцев и в 1,7 раза – при недостаточной комплаентности в первый месяц с начала лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам молодого возраста (до 45 лет), перенесшим эпизод(ы) ВТЭ (ТГВ или/и ТЭЛА), рекомендуется в начале антикоагулянтной терапии пройти молекулярно-генетическое исследование аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с риском ВТЭ: FII (20210G/A), FV (1691G/A), FI-A (312 Thr/Ala), EPCR (219 Ser/Gly). Для женщин также обязательным к генотипированию является FXIII (34Val/Leu). Данное обследование может быть проведено в любой период лечения, поскольку его результаты не зависят от состояния пациента и проводимой терапии.
2. Выявление у пациента вариантов FV 1691G/A, EPCR 219Gly, FXIII 34Val/Leu и FI –455AA может предположить изолированное течение ТГВ с низким риском тромбоэмболических осложнений. Напротив, обнаружение мутации FII 20210G/A или/и генотипа FXIII 34Leu/Leu свидетельствует о возможном тяжелом течении заболевания, в том числе повышенной вероятности развития ТЭЛА. Знание таких особенностей может способствовать более широкому применению диагностических и лечебных мероприятий с целью раннего выявления немассивной ТЭЛА и предупреждения развития рецидива и легочной гипертензии.
3. К прогностическим генетическим маркерам тяжелого ПТФС относятся мутации FII 20210G/A, FV Leiden, а также генотип FXIII 34Leu/Leu. Пациентам с такими вариантами необходима пролонгированная антикоагулянтная терапия с периодической оценкой «риск/польза» для решения вопроса о ее продлении или отмене. Генотипы FI-A 312 Thr/Ala и EPCR 219Gly/Gly ассоциированы с хорошей реканализацией тромба.
4. Информация о семейном и личном анамнезе по ВТЭ, а также приобретенным факторам риска помогут клиницисту в определении длительности лечения до проведения генотипирования. Положительный анамнез по заболеванию – первый и один из основных клинических маркеров тромбофилического статуса пациента.
5. Пациентам молодого возраста с острым ВТЭ необходимо как можно более раннее начало антикоагулянтной терапии с достижением достаточного уровня гипокоагуляции (ксарелто, прадакса, НМГ, фондапаринукс, при применении варфарина МНО 2–3).

6. Залогом благоприятного исхода острого ВТЭ является соблюдение пациентом комплаентности терапии и достижение достаточного уровня гипокоагуляции на протяжении всего периода лечения антикоагулянтами (особенно в первые месяцы); длительность терапии определяется индивидуально в зависимости от тромбофилического статуса пациента и наличия УЗИ-признаков остаточного тромбоза с периодической оценкой риска кровотечения либо ретромбоза; длительность ношения лечебного компрессионного трикотажа определяется также индивидуально, но не менее 2-х лет.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК

1. Демьяненко А.В. Роль полиморфизма А-цепи фибриногена THR312ALA в клинике венозных тромбозом у лиц молодого возраста / А.В. Демьяненко, В.В. Сорока, П.В. Чечулов, Ю.С. Дрижун, С.И. Капустин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, №2 (приложение). – С. 109-110.
2. Демьяненко А.В. Роль генетического полиморфизма компонентов плазменного звена гемостаза в патогенезе венозного тромбоза (обзор литературы) / А.В. Демьяненко, С.И.Капустин, В.В.Сорока, Чечулов П.В. // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. – 2013. – Т. 14. – Ст. 66. – С. 819-844.
3. Демьяненко А. В., Перспективы диагностики острой тромбозии легочной артерии на догоспитальном этапе и в стационарах скорой помощи // Скорая медицинская помощь. – 2014. – №3. – С. 28-32.

Материалы конференций

1. Сорока В.В. Приобретенные факторы риска венозного тромбоза у лиц молодого возраста / В.В. Сорока, А.В. Демьяненко, П.В. Чечулов, А.Б. Курилов, И.Э. Боровский // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Москва. – 2010. – Т. 11, № 6. – С. 216.
2. Капустин С.И. Полиморфизм Val34Leu А-субъединицы фактора XIII: роль в формировании предрасположенности к венозному тромбозу / С.И. Капустин, Ю.С. Дрижун, Н.Б. Салтыкова, А.В. Демьяненко, В.В. Сорока Н.А. Воробьева, В.Д. Каргин, М.Н. Блинов // Материалы 5-ой Всероссийской конференции: Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии. – 2011. – С. 225-226.
3. Демьяненко А.В. Клинико-генетические аспекты венозного тромбоза у лиц молодого возраста / А.В. Демьяненко, В.В. Сорока, Л.И. Филановская, С.И Капустин // Материалы 5-ой Всероссийской конференции: Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии. – 2011. – С. 164-165.
4. Демьяненко А.В. Новые генетические маркеры венозного тромбоза у лиц молодого возраста / Демьяненко А.В., Сорока В.В., Чечулов П.В., Капустин

- С.И. // Сборник тезисов под общей редакцией проф. Шайдакова Е.В. Материалы 5-й Санкт-Петербургского Венозного форума. Диагностика и лечение острых венозных тромбозов и хронической венозной недостаточности (С3-С6). – 2012.
5. Kapustin S.I. EPCR SER219GLY polymorphism and susceptibility to venous thromboembolism in the population of North-Western Russia / Kapustin S.I., Demyanenko A.V., Kobilyanskaya V.A., Sidorova J.Y., Morozova T.V., Polyakova A.P., Chechulov P.V., Saltykova N.B., Kargin V.D., Soroka V.V., Shmeleva V.M., Papayan L.P. // *Haematologica*. – 2013. – 98(s1). – P. 440.
 6. Капустин С.И. Новые генетические факторы риска венозного тромбоза у лиц молодого возраста / С.И. Капустин, А.В. Демьяненко, Ю.С. Дрижун, В.А. Кобилянская, П.В. Чечулов, В.М. Шмелева, В.Д. Каргин, В.В. Сорока, Л.П. Папаян // Материалы 6-ой Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии», Москва. – 2013. – С. 125-126.
 7. Демьяненко А.В. Возможности использования молекулярной диагностики для прогнозирования исхода тромбоза глубоких вен у пациентов молодого возраста / А.В. Демьяненко, В.В. Сорока, П.В. Чечулов, С.И. Капустин // Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием “Молекулярная диагностика-2014”, Москва. – 2014. – С. 186-187.
 8. Demyanenko A.V. Genetic and acquired predictors of postthrombotic syndrome in young patients with DVT in the North-West region of Russia / Demyanenko A.V., Kapustin S.I., Chechulov P.V. // *Haematologica*. – 2014. – Vol. 99 (s1). – P. 486.
 9. Демьяненко А.В. Перспективы использования молекулярно-генетического анализа для прогнозирования тяжести посттромбофлебитического синдрома у пациентов молодого возраста / А.В. Демьяненко, В.В. Сорока, П.В. Чечулов, С.И. Капустин // Материалы 7-ой Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии», Москва. – 2015. – С. 149-150.
 10. Демьяненко А.В. Полиморфизм Val34Leu А-субъединицы фактора XIII и риск венозного тромбоза у пациентов молодого возраста / Демьяненко А.В., Капустин С.И., Сорока В.В., Чечулов П.В. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2015. – Т. 16, №2. – С. 21-25.
 11. Kapustin S.I. A-Fibrinogen Thr312Ala polymorphism is an independent genetic risk factor for venous thromboembolism in the population of North-Western Russia / S.I. Kapustin, A.V. Demyanenko, V.M. Shmeleva, V.E. Soldatenkov, P.V. Chechulov, V.D. Kargin, L.P. Papayan // *J. Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol.13. – Suppl.2. – P. 689.
 12. Demyanenko A.V. Genetic and acquired risk factors of venous thromboembolism in young patients in the north-west region of Russia / Demyanenko A.V., Kapustin S.I., Soroka V.V., Chechulov P.V. // *J. Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol.13. – Suppl.2. – P. 960.