

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

КОРОЛЁВА АННА АНАТОЛЬЕВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С
ОПУХОЛЯМИ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Герасимов Сергей Семёнович

доктор медицинских наук

Любченко Людмила Николаевна

Москва – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Тромботические осложнения и молекулярно-генетические факторы тромбофилии у онкологических больных.....	11
1.2. Ассоциация полиморфных маркеров генов системы гемостаза с развитием ишемического инсульта.....	19
1.3. Роль полиморфных маркеров генов системы гемостаза в развитии инфаркта миокарда.....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1. Характеристика онкологических пациентов, включённых в исследование....	29
2.1.1. Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	29
2.1.2. Пациенты с отягощенным семейным анамнезом в отношении сердечно- сосудистых заболеваний.....	35
2.1.3. Пациенты контрольной группы.....	38
2.2. Исследование полиморфизмов генов системы гемостаза.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
3.1. Полиморфизмы генов системы гемостаза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.....	45
3.2. Полиморфизмы генов системы гемостаза у пациентов, перенесших венозный тромбоэмболизм.....	48
3.3. Полиморфизмы генов системы гемостаза у пациентов, перенесших ишемический инсульт.....	50
3.4. Полиморфизмы генов системы гемостаза у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в семейном анамнезе.....	53
3.5. Частота носительства полиморфизмов генов системы гемостаза в зависимости от онкологического диагноза у пациентов с сопутствующими сердечно- сосудистыми заболеваниями.....	56

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	61
ВЫВОДЫ.....	72
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	73
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	74
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	75

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Результаты хирургического лечения онкологических больных зависят не только от степени распространённости злокачественного процесса и объёма хирургического вмешательства, но также от состояния функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы. Грамотная оценка функциональных резервов организма играет ведущую роль в вопросе операбельности, операционных рисков, выборе метода лечения, профилактике послеоперационных осложнений. Такие осложнения, как тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, инфаркт миокарда (ИМ), являются лидерами среди причин послеоперационной летальности у онкологических пациентов, в том числе у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. В настоящее время перечень факторов сердечно-сосудистого риска, оценка которых является залогом эффективности планируемого лечения данной категории пациентов, не учитывает роль молекулярно-генетических детерминант сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [21, 47, 53, 60].

Далеко не всегда с помощью клинических показателей, таких как тяжесть постинфарктной дисфункции левого желудочка, нарушения ритма, коронарная недостаточность и др., удаётся достоверно прогнозировать развитие жизнеугрожающих рецидивов сердечно-сосудистой патологии, а иммунобиохимические показатели в таких случаях не всегда информативны из-за их структурной и функциональной динамичности. По этой причине существенной может стать роль генетических факторов [60].

Наряду с этим, одной из современных и перспективных тенденций в мировой медицине является доклиническая диагностика социально значимой патологии и её профилактика. Интерес к генетическим основам сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значительно вырос после расшифровки генома человека в 2003 году. В основе болезней органов кровообращения лежит

совокупность причин, и одним из эндогенных факторов является наследственная предрасположенность к данным состояниям, в формировании которой участвуют десятки генов [84, 92, 115, 132].

Впервые возможность использования молекулярно-генетического исследования с целью прогнозирования рисков развития ИМ была показана в 90-х гг. В частности была установлена ассоциация полиморфного маркера *I/D* гена *ACE* (ангиотензин-превращающий фермент) с клинической реализацией ИМ. Несмотря на дальнейший поиск, один ген, всецело определяющий и обосновывающий развитие как атеросклероза, так и его осложнений, не был найден. В настоящее время ведущей является теория совместного вклада различных ассоциаций генов в развитие той или иной сердечно-сосудистой патологии [5, 36, 70, 76, 115, 132].

Помимо этого, сегодня известно много вариантов тромбофилии, сущность которой заключается в патологической склонности к тромботическим состояниям, в том числе к тромбозу артериальных сосудов с ишемией органов. Данная прокоагулянтная предрасположенность может носить как первичный (генетически обусловленный), так и вторичный (приобретенный) характер [1, 3-5, 19].

В настоящее время генетические факторы для определения индивидуального риска развития болезней органов кровообращения не учитываются ни одной из статистических систем. Вместе с этим, оценка результатов молекулярно-генетического исследования потенциального пациента является основой для внедрения концепции персонифицированной и предиктивной медицины во врачебную практику [60].

Значимость мультидисциплинарной концепции в профилактике ССЗ не оспорима, однако ранее не рассматривалась проблема оценки степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений у оперированных онкологических больных с учётом генетической предрасположенности к болезням органов кровообращения. Этому вопросу посвящена данная работа.

Цель исследования

Определить молекулярно-генетические факторы системы гемостаза, ассоциированные с повышенным риском развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации.

Задачи исследования

1. Определить частоту аллельных вариантов генов системы гемостаза (*FII G20210A*; *FV G1691A (Arg506Gln)*; *FVII G10976A (Arg353Gln)*; *FXIII G103T (Val34Leu)*; *FGB G(-455)A*; *ITGA2 C807T (Phe224Phe)*; *ITGB3 T1565C (Leu33Pro)*; *SERPINE1 (PAI-1) 4G(-675)4G*) у оперированных онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации.

2. Сравнить частоту носительства прокоагулянтных мутаций в генах системы гемостаза у онкологических больных, перенесших ИМ, ишемический инсульт, венозный тромбоз/ТЭЛА с пациентами без сопутствующих ССЗ.

3. Определить и сравнить частоту синергизма полиморфизмов генов системы гемостаза у онкологических больных с и без сопутствующих ССЗ.

4. Изучить и сопоставить частоту гомо- и гетерозиготности прокоагулянтных мутаций генов системы гемостаза у онкологических больных с и без сопутствующих ССЗ.

5. Оценить и сравнить частоту носительства протромботических мутаций в генах системы гемостаза у онкологических больных с отягощенным семейным анамнезом в отношении ССЗ и контрольной группе.

Научная новизна

Впервые в российской популяции выполнено исследование по оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с учётом генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Определена частота аллельных вариантов генов системы гемостаза (*FII G20210A*; *FV G1691A (Arg506Gln)*; *FVII G10976A (Arg353Gln)*; *FXIII G103T*

(*Val34Leu*); *FGB G(-455)A*; *ITGA2 C807T (Phe224Phe)*; *ITGB3 T1565C (Leu33Pro)*; *SERPINE1 (PAI-1) 4G(-675)4G*) у оперированных онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации.

Выявлены генотипы со статистически значимым риском развития тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, ОНМК по ишемическому типу, венозный тромбоз/тромбоз) у этой категории пациентов.

Определена принципиальная значимость синергизма генетических факторов тромбофилии в развитии артериального и венозного тромбоза.

В работе выявлен новый, ранее не учитываемый генетический фактор прогноза развития тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений среди онкологических больных, а также конкретизированы группы пациентов, которым следует проводить молекулярно-генетическое тестирование в предоперационном периоде.

Результаты проведенного исследования позволили обратить внимание на большие перспективы ДНК-диагностики мутаций в генах свёртывающей системы крови, обуславливающих высокий риск развития таких сердечно-сосудистых осложнений хирургического лечения больных раком желудка, пищевода, лёгкого, как ОНМК по ишемическому типу, инфаркт миокарда, тромбоз вен и ТЭЛА, что создаёт возможность разработки патогенетически обоснованной профилактики сердечно-сосудистой патологии среди носителей генетических маркеров повышенного риска тромбообразования.

Теоретическая и практическая значимость

Использование высокотехнологичного метода ДНК-диагностики генетических детерминант тромбофилии с целью оценки риска развития и профилактики сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесшим ИМ, ишемический инсульт, венозный тромбоз/ТЭЛА, а также пациентам без сердечно-сосудистой патологии, но имеющим ССЗ в семейном анамнезе, позволит на принципиально новом уровне, в соответствии с основами

персонализированной медицины, разработать эффективные схемы медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, что будет способствовать снижению смертности у данной категории пациентов.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на основании анализа данных 223 больных раком желудка, раком лёгкого, раком пищевода, которые обследовались и получали хирургическое лечение в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2018-2019гг. Исследование проведено в лаборатории клинической онкогенетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В соответствии с поставленными задачами были сформированы критерии включения пациентов в исследование: верифицированный диагноз рака желудка, рака пищевода или рака лёгкого, наличие в периоперационном периоде и/или в анамнезе диагностированного ИМ, венозного тромбоза/ТЭЛА, ишемического инсульта, а также пациенты без ИМ, ОНМК, венозного тромбоза/эмболизма, но с отягощённым семейным анамнезом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. В контрольную группу были включены пациенты без сердечно-сосудистой патологии, в том числе в семейном анамнезе.

Молекулярно-генетическое исследование с целью определения полиморфизмов генов системы гемостаза проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации полиморфизмы в генах *F5*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1* могут быть детерминантами повышенного риска развития инфаркта миокарда, в генах *F5*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1* - венозного тромбоза/эмболизма, в генах *F2*, *ITGA2*, *ITGB3* - ишемического инсульта.

2. Повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации ассоциирован с синергизмом генетических факторов тромбоза.

3. У больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации статистически значимый риск развития: инфаркта миокарда ассоциирован с носительством генотипов *GA* (ген *F5*), *AA* (ген *FGB*), *CT* и *TT* (ген *ITGA2*), *TC* (ген *ITGB3*), *4G/4G* (ген *PAI-1*), ишемического инсульта - *GA* (ген *F2*), *TT* (ген *ITGA2*), *TC* (ген *ITGB3*), венозного тромбоза - *GA* (ген *F5*), *CT* и *TT* (ген *ITGA2*) и *CC* (ген *ITGB3*).

4. Носительство мутаций в генах системы гемостаза могут носить субклинический характер, что нужно учитывать у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации с отягощённым семейным анамнезом в отношении сердечно-сосудистой патологии.

5. С целью оценки риска развития и профилактики сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде больным злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесшим ИМ, ишемический инсульт, венозный тромбоз/ТЭЛА, а также пациентам без сердечно-сосудистой патологии, но имеющим ССЗ в семейном анамнезе, целесообразно проведение ДНК-диагностики для выявления маркеров тромбофилии.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация диссертации состоялась 30 ноября 2021г. на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии), молекулярно-биологической лаборатории отдела морфологии и молекулярно-генетической диагностики опухолей, отделения реанимации и интенсивной терапии №1, лаборатории клинической иммунологии, клинко-диагностической лаборатории отдела клинко-лабораторной диагностики, научно-консультативного отделения НИИ клинической онкологии им. академика Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Исследование выполнено с использованием достаточного материала. Полученные данные обработаны стандартным пакетом STATISTIKA 10. Оценка статистической достоверности различий полученных результатов проведена по критерию χ^2 Пирсона. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты работы были представлены на V юбилейном международном форуме онкологии и радиотерапии «Ради жизни» (г. Москва, 2022г.).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Тромботические осложнения и молекулярно-генетические факторы тромбофилии у онкологических больных

В структуре смертности у онкологических пациентов тромботические осложнения занимают второе место [12].

Впервые ТЭЛА была описана французским ученым Рене Лаэннеком, давшим ей название «лёгочной апоплексии», а Рудольф Вирхов в XIX в. доказал взаимосвязь тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии с тромбозом вен нижних конечностей и установил, что изменения в кровотоке, составе крови и в стенке сосуда являются основополагающими причинами тромбообразования. В настоящее время ТЭЛА, сопряжённая с тромбозом вен таза и нижних конечностей, диагностируется в 35-40 случаях/100 тыс. населения. В зависимости от клинического течения и прогноза Европейское кардиологическое общество (ESC, 2000 г.) дифференцирует ТЭЛА на массивную (гемодинамически нестабильную, которая составляет 5% всех случаев ТЭЛА со смертностью более чем в 15% случаев), субмассивную (гемодинамически стабильную, смертность в этом случае варьирует от 3% до 15%) и немассивную (гемодинамически стабильную, встречается у 50% пациентов, смертность не превышает 3%). К летальному исходу в экономически развитых странах приводят 20-30% всех случаев ТЭЛА [6, 11, 16, 53, 117, 124].

В XIX в. была выявлена связь повышенного риска развития ТЭЛА у пациентов со злокачественными опухолями. По данным литературы, у онкологических пациентов ТЭЛА диагностируется в 4-7 раз чаще, чем у пациентов без онкологического диагноза. Более того, среди онкологических больных выделяют отдельные группы высокого тромбогенного риска. Хирургическое лечение, длительное обездвиживание, длительное использование венозного катетера, лучевая, химио- и гормонотерапия являются самостоятельными факторами повышенного риска тромботических осложнений у этой категории пациентов. Также отмечена зависимость частоты тромботических

осложнений от локализации злокачественной опухоли и метода лечения. Так, ТЭЛА на фоне химиотерапии рака прямой кишки диагностируется в 1-4% случаев, у 17% таких пациентов ТЭЛА приводит к летальному исходу в послеоперационном периоде. У больных кардиоэзофагеальным раком ТЭЛА встречается в 7,6% случаев, при гастрэктомии - в 0,2%. При аденокарциноме желудка частота возникновения ТЭЛА достигает 25%, смертность в этих случаях составляет 18%. У больных раком лёгкого ТЭЛА выявляется в 4-10% случаев. По данным литературы, у больных аденокарциномой лёгкого тромбогенный потенциал крови выше в отличие от пациентов с плоскоклеточной формой рака; в случаях немелкоклеточного рака тромботические осложнения диагностируются в 2 раза чаще, чем при мелкоклеточном. Наличие метастазов, пневмонэктомия, химиотерапия повышают риск развития ТЭЛА. Смертность в результате ТЭЛА у пациентов с диагнозом рак лёгкого может достигать 19%. В 13% случаев венозный тромбоз/ТЭЛА могут являться манифестацией опухолевого процесса. В 2,6% случаев у онкологических пациентов выявляется бессимптомное течение тромбоэмболии субсегментарных лёгочных артерий. В зависимости от локализации первичной опухоли и распространенности злокачественного процесса ДВС-синдром субкомпенсированного течения в предоперационном периоде встречается в 18,5-50%, в послеоперационном периоде этот риск значительно возрастает [2, 8, 13, 30, 32, 46, 65, 82, 102, 112, 113, 116, 121].

У онкологических больных в патогенезе нарушений гемостаза ведущее значение имеют детерминанты, модулированные опухолевыми клетками и связанными с ними макрофагами: уровень фибринолитической и коагулянтной активности злокачественной клетки, взаимодействие с сосудистым эндотелием, тромбоцитами, процесс неоангиогенеза, особенности лечения онкологического процесса, а также факторы, определяемые ответом организма на злокачественное образование: диспротеинемия, воспаление, острофазовая реакция, гемодинамические нарушения, очаговые некрозы. Система гемостаза активируется злокачественной клеткой. Ведущая роль в этом процессе отводится высвобождению цитокинов и прокоагулянтов из опухолевых клеток в сосудистое

русло. Вместе с этим повреждаются эндотелий, снижается активность модуляторов фибринолиза и ингибиторов коагуляции. Формирование тромбина и фибрина - постоянный процесс у онкологических пациентов, который является основным фактором риска рецидивирующих тромботических состояний у данной категории больных. Злокачественное новообразование и венозный тромбоз имеют два взаимосвязанных проявления: клинически реализованная гиперкоагуляция может быть единственным и первым симптомом скрытого течения онкологического процесса, в то же время - у пациентов со злокачественной опухолью риск развития тромботических осложнений многократно выше, чем в общей популяции, причем в любой из стадий заболевания [8, 12, 28, 47, 53, 114].

Ежегодно только в США у пациентов со злокачественными опухолями регистрируется около 200 тыс. случаев осложнений, так или иначе связанных с нарушениями в свёртывающей системе крови; в 25% случаев ТЭЛА в течение первых семи дней заканчивается летальным исходом. Наряду с этим, важным аспектом является частота рецидивирования тромботических осложнений у данной категории пациентов. Нередко рецидив тромбоза даже на фоне интенсивной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии носит фатальный характер [12, 114].

В настоящее время наиболее значимое место в развитии патологического тромбообразования занимает феномен тромбофилии. Как указывалось выше, под данным термином подразумевают нарушения в системе гемостаза, для которых характерна патологическая склонность к тромботическим состояниям. Тромбофилии могут иметь как наследственную природу, так и приобретённую, требующие применения разных методов профилактики и лечения. Существенные достижения в исследовании генетических основ тромбофилии значительно расширили знания о молекулярной составляющей патогенеза наследственно индуцированных тромботических состояний [1, 3-5, 19, 36, 70, 76].

Впервые наследственное тромбофилическое состояние диагностировали в начале XX в., когда была прослежена коагулопатия в семье с многократно

повторяющимися тромбозами вен. В 1965 г. Эгебергом была описана первая семья с установленной наследственной предрасположенностью к тромбообразованию, ассоциированному с дефицитом антитромбина, а в 1980-х гг. установили, что в частности недостаток протеинов C и S являются генетической основой семейной тромбофилии [29, 112].

В основе первичной тромбофилии лежат вариативные структурные нарушения в генотипе индивида, которые ведут к различным патологическим проявлениям в системе гемостаза. Непосредственными причинами наследственной тромбофилии могут выступать: наличие в генотипе протомботических дефектов системы фибринолиза, мутации генов-кандидатов реакции коагуляции и генов антикоагулянтной системы, абберрации в генах гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и другие генетические поломки, инициирующие нарушения функционирования системы гемостаза. Патогенез генетически обусловленных тромботических состояний объясняется, как правило, истощением антикоагулянтной системы [10].

Характеристика генетических полиморфизмов свёртывающей системы крови в разных регионах в популяции различна [9, 14, 15, 20].

Наиболее распространёнными из доказанных генетических детерминант венозного тромбоэмболизма являются полиморфные маркеры *G1691A* гена *FV* и *G20210A* гена *FII*, ассоциированные с синтезом V и II коагуляционных факторов соответственно. Некоторые авторы признают существенной роль мутаций генов *PAI-1* и *MTHFR* в развитии тромботических состояний. Однако, данные литературы в отношении роли прокоагулянтных полиморфизмов генов свёртывающей системы крови в развитии тромботических осложнений остаются неоднозначными. Кроме того, некоторые авторы при решении вопроса о рисках клинической реализации эффекта генетически обусловленной тромбофилии считают оправданным и необходимым генотипирование полиморфизмов всех звеньев системы гемостаза [17, 59, 61, 89, 110].

В литературе отмечается зависимость частоты встречаемости той или иной мутации в генах системы гемостаза от пола. Так, Mahmoodi В. и соавт.

представили данные о том, что в возрасте до 55 лет ассоциация генетически обусловленного гиперкоагуляционного статуса с артериальными тромбозами у женщин более строгая, чем у мужчин [78].

По данным литературы, в основе патогенеза венозного тромбоза лежат нарушения функций естественных антикоагулянтов; полиморфизмы в генах, кодирующих тромбоцитарные белки, чаще связаны с артериальным тромбозом, а мутации, приводящие к структурным изменениям прокоагулянтных белков и ферментов обмена серосодержащих аминокислот, индуцируют развитие и венозных, и артериальных тромбозов [67].

В 2018 году в НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина было проведено исследование, посвящённое оценке влияния генетических полиморфизмов свёртывающей системы крови на риск хирургического лечения хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии (ХТЛГ). ХТЛГ - многофакторная патология, в этиологии и патогенезе которой участвуют приобретённые и генетические детерминанты венозного тромбоэмболизма. Такие тромбогенные факторы, как беременность, онкологические заболевания, травмы и др., менее чем в половине случаев хронической ТЭЛА оказывают влияние на развитие данного состояния. Данные литературы в отношении распространённости прокоагулянтных аллелей генов свертывающей системы крови у больных ХТЛГ неоднозначны. В проведенном исследовании в 98% случаев у пациентов с ХТЛГ были выявлены в генотипе одна или несколько протромботических мутаций, что сопоставимо с литературными данными. Носительство одной генетической аберрации было отмечено в 7% случаев, двух ОНП - у 30% пациентов. Чаще всего (61%) определялось сочетание ≥ 3 протромботических аллелей в генотипе [57, 72, 79, 105, 107, 118, 122, 125].

Мутация коагуляционного фактора V в исследовании была зафиксирована у 13% больных ХТЛГ (Таблица 1).

Таблица 1 - Полиморфизмы генов системы гемостаза у больных ХТЛГ
(данные НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина, 2018г.)

Ген	Полиморфный маркер	Общая частота носительства мутации	Гомозиготы	Гетерозиготы
<i>FII</i> (коагуляционный фактор II протромбин)	<i>G20210A</i>	14%	0%	14%
<i>FV</i> (коагуляционный фактор V, фактор Лейдена)	<i>G1691A</i>	13%	1,4%	11,6%
<i>FVII</i> (коагуляционный фактор VII)	<i>G10976A</i>	11%	0%	11%
<i>FXIII</i> (коагуляционный фактор XIII)	<i>G103 T</i>	34%	7%	27%
<i>FGB</i> (фибриноген)	<i>G(-455)A</i>	35%	3%	32%
<i>ITGA2</i> (интегрин-альфа 2)	<i>C807T</i>	48%	18%	30%
<i>ITGB3</i> (<i>GPIIIa</i> , тромбоцитарный рецептор фибриногена)	<i>T1565C</i>	24%	3%	21%
<i>PAI-1 (SERPINE1)</i> , ингибитор активатора плазминогена)	<i>4G(-675)5G</i>	80%	27%	53%

Авторы указывают на ассоциацию данной мутации с артериальной гипоксемией. Кроме того, в исследовании установлена зависимость выраженности сердечной недостаточности и артериальной гипоксемии от количества патологических по тромбогенному риску полиморфизмов. Так, наличие 3 и более мутаций в генотипе обуславливает более тяжёлое течение сердечной недостаточности. У больных ХТЛГ наиболее часто встречался ОНП 4G/5G в гене *PAI-1*, а в отношении гена *FII* протромбина по результатам исследования авторы сделали вывод о высоком риске развития венозного тромбоза у носителей полиморфного маркера *G20210A*. Данные о вкладе генетической составляющей в развитие ХТЛГ противоречивы. В некоторых работах авторы не отмечают взаимосвязь с ХТЛГ таких генетических факторов тромбоемболизма, как дефицит белков C и S и мутацию Лейдена V фактора. Wong C. и соавт. показали достоверно высокий процент нарушений в коагуляционном факторе V только в некоторых группах больных ХТЛГ [72, 129, 130].

Вероятно, у больных злокачественными новообразованиями в реализации тромботического потенциала крови имеет клиническое значение сочетание опухоль-зависимых факторов гиперкоагуляции с генетическими вариантами тромбофилии. Согласно литературным данным, наиболее часто у онкологических больных диагностируется ОНП 4G/5G ингибитора активатора плазминогена *PAI-1*, мутация Лейдена фактора V, полиморфный маркер *C677T* гена *MTHFR*, генетические aberrации тромбоцитарных гликопротеинов. Носительство мутаций в генах, кодирующих субстраты свёртывающей системы крови, может стать существенным фактором, индуцирующим не только выраженные тромбозы, но и субклинически протекающие, недиагностированные тромботические осложнения. На настоящий момент нет исчерпывающих данных о частоте встречаемости врождённых вариантов тромбофилии и их клинических проявлениях у больных злокачественными опухолями [8, 12].

Сущность Лейденской мутации, обнаруженной группой учёных в г. Лейден (Нидерланды) в 1993г., заключается в замещении в позиции 506 аргинина на

глутамин вследствие замены в ДНК гуанина на аденин в положении 1691. Таким образом коагуляционный фактор V приобретает устойчивую к инактивирующему действию белка C форму, что в свою очередь значительно увеличивает вероятность патологического свёртывания крови и клинически проявляется рецидивирующими венозными тромбозами и тромбоэмболиями. Для полиморфного маркера *G1691A* гена *FV* характерен аутосомно-доминантный тип наследования. По данным мировой литературы, среди европейцев мутация Лейдена является наиболее часто встречающейся доказанной врождённой коагулопатией; её носительство можно обнаружить в 4 - 6% случаев, а среди перенесших венозный тромбоз/ТЭЛА - в 20 - 40% [15, 20, 31, 120].

Протромбогенным потенциалом обладают некоторые полиморфные варианты гена *FII* (протромбин). Замена гуанина на аденин в позиции 20210 нуклеотидной цепи гена *FII* способствует двукратному увеличению уровня коагуляционного фактора II в крови. Избыточный плазматический уровень протромбина определяет повышенный потенциальный риск венозной тромбоэмболии. Наследование данной генетической aberrации происходит по аутосомно-доминантному типу. Согласно данным литературы, носительство полиморфного маркера *G20210A* гена *FII* в европеоидной расе среди здоровых людей составляет 3%, у перенесших тромбоз - 5-18% [31, 59, 61, 91, 110].

Мутации в генах, кодирующих белки фибринолитической системы, также обуславливают предрасположенность к тромботическим состояниям. Обнаруженный в 1993г., ОНП 4G/5G считается основным полиморфизмом гена *PAI-1* (ингибитор активатора фибриногена), определяющим высокий потенциальный риск венозного тромбообразования. В структуре гена *PAI-1* имеется локус нуклеотидной последовательности, состоящий из пяти оснований гуанина (5G). Мутантный аллель гена *PAI-1* содержит не пять, а четыре таких основания (4G). Активатор взаимодействует с промоторами и аллеля 5G, и аллеля 4G, тогда как репрессор - только с промотором аллеля 5G. Вследствие этого аллели, содержащие разное количество оснований гуанина, одинаково активируются, но инактивируются по-разному: аллель 4G - значительно хуже,

поэтому он характеризуется более выраженной активностью, чем аллель *5G*, и у его обладателей содержание белка PAI-1 выше, что приводит к выраженному ингибированию фибринолиза. Тромбогенный риск у лиц молодого возраста с генотипом *4G/4G* выше в среднем в 1,6-1,7 раза. Полиморфизмы *PAI-1*: *5G/4G* и *4G/4G* выявляются в зависимости от расы в 25%-59% случаев. В европейской популяции распространенность полиморфизма *4G/4G*, согласно литературным данным, варьирует от 5-8 до 32-38% [16, 52, 91, 95].

Функциональные нарушения фибриногена относятся к распространённой и клинически значимой патологии завершающего этапа коагуляции. Высокий тромбогенный потенциал крови вследствие дисфибриногенемии обусловлен нивелированием антикоагулянтного эффекта структурно измененного белка. Фибриноген, функционирующий в физиологических условиях как антитромбин, при дисфибриногенемии перестает взаимодействовать с тромбином, фибрином и др. прокоагулянтами, что приводит к повышению риска патологического тромбообразования [55].

В современном мире ведущей концепцией в отношении генетической склонности к тромбозу является теория полигенной этиологии первичной тромбофилии. Кроме этого, представляется перспективной методика анализа межгенных взаимосвязей и определение прогностически неблагоприятных комбинаций аллельных полиморфизмов в генах, кодирующих различные составляющие метаболических систем, плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза [5, 36, 48, 70, 76].

1.2. Ассоциация полиморфных маркеров генов системы гемостаза с развитием ишемического инсульта

Ещё в исследованиях 80-90-х гг. отмечалось, что среди пациентов с тромбозами дефицит протеинов С (коагуляционный фактор XIV, один из главных физиологических антикоагулянтов), S (кофактор для протеина С) и АТ III чаще встречается у тех, кто имеет генетическую предрасположенность к тромботическим состояниям. Так, по данным Gladson С. и соавт. частота

встречаемости дефицита белков C и S достигает 4,9% и 5,1% у пациентов с генетически обусловленной склонностью к тромбообразованию, а у лиц без нарушений в генотипе по прокоагулянтным факторам - 3,6% и 2,4% соответственно. В исследовании Nach-Wunderle V. и соавт. дефицит АТ III составил 4,2% в случаях наследственной тромбофилии и 1,2% - у пациентов без генетических нарушений в системе гемостаза. По итогам различных исследований, у перенесших ишемический инсульт дефицит АТ III находится в пределах 5-8%. М. Moster продемонстрировал у пациентов с ишемическим инсультом частоту встречаемости дефицита АТ III на уровне 5%, а частоту дефицита протеина С у больных моложе 45 лет на уровне 13,8-23% и только 6% - у лиц 45-60 лет. Суммарная частота дефицита АТ III, протеина S и C при ишемическом ОНМК может достигать 23%, при этом дефицит белка S выявляется чаще, чем дефицит белка C [51, 54, 74, 93, 101, 123].

Мутация Лейдена фактора V является наиболее распространенной среди нарушений в генотипе, в отношении которых установлена ассоциация с инсультами. При анализе работ, посвящённых влиянию фактора Лейдена на развитие ОНМК, можно отметить зависимость частоты встречаемости этой мутации от возраста пациентов, перенесших ишемический инсульт: в исследованиях со средним возрастом пациентов 74 года частота её встречаемости составила 4,1%, 64 года - 8%, 39 лет - 14,9%, 5 лет - 20,2%. Встречаются данные об увеличении риска возникновения ОНМК по ишемическому типу у лиц с мутацией Лейдена в 1,33 - 3 раза, при этом отмечен более высокий риск у женщин [24, 35, 37, 71, 77, 83, 88, 97].

По данным литературы, носители полиморфного маркера *G20210A* гена *FII* протромбина склонны к высокому риску развития не только венозных, но и артериальных тромбозов. При этом протромбиновая тромбофилия встречается в 3-6% случаев у европеоидов и крайне редко - среди лиц азиатского и африканского происхождения. De Stefano V. и соавт. показали, что носительство генотипа *GA* увеличивает риск развития инсульта в 5 раз; выявляется данная

мутация у перенесших ишемический инсульт в 1-7,6% случаев, в зависимости от возраста [43, 44, 111, 128].

M'barek L. и соавт., исследовав генотипы жителей Туниса в возрастном диапазоне 18-55 лет (161 пациент с ишемическим инсультом и 114 здоровых лиц) на наличие полиморфизмов C/T и A/C гена *MTHFR*, G/A гена *F5* и G/A гена *F2*, пришли к выводу, что маркеры *G1691A F5* и *G20210A F2* не ассоциированы с возникновением инсульта, а маркер *G1691A* увеличивает риск развития ишемического инсульта только тогда, когда в генотипе также прослежены полиморфные маркеры *C677T* или *A1298C* гена *MTHFR* [87].

В 2019г. Chiasakul T. и соавт. представили результаты мета-анализа, проведённого на основании баз данных PubMed, EMBASE и Cochrane Library, сформированных с момента создания до 2018 года включительно. Авторы оценили связь между наследственной тромбофилией по фактору Лейдена, протромбину *FII*, дефициту АТШ, дефициту белков C и S и риском развития ишемического инсульта у взрослых лиц, учитывая данные 68 исследований, в которых в совокупности приняли участие 11916 пациентов с ишемическим инсультом и 96057 здоровых людей. Относительно группы контроля у пациентов с ишемическим инсультом достоверно чаще встречались: полиморфизмы G/A гена *F5* и G/A гена *F2*, дефицит белков C и S. Статистическая значимость не была достигнута в отношении дефицита АТШ [38].

Данные о влиянии мутаций генов, кодирующих тромбоцитарные белки, на артериальный тромбоз неоднозначны. Вследствие замены цитозина на тимидин в позиции 1565 гена *ITGB3* (полиморфный маркер *T1565C*) происходит аминокислотная замена лейцина на пролин в положении 33 в молекуле рецептора. В результате этого тромбоциты приобретают повышенную склонность к агрегации. Считается, что носители данного ОНП имеют повышенный риск тромбоза артерий головного мозга. Вместе с этим, ряд авторов рассматривает полиморфизмы генов, кодирующих тромбоцитарные белки, как одну из возможных причин резистентности тромбозов к терапии ацетилсалициловой кислотой [25, 33, 90, 96, 119].

В исследованиях PROCAM и PRIME показано многократное увеличение риска инфаркта головного мозга и ИМ в зависимости от плазматического уровня фибриногена. В некоторых исследованиях у пациентов с ИМ и ОНМК продемонстрирована высокая частота носительства тромбогенного аллеля *A* гена *FGB*. Вместе с этим, аллель *A* играет одну из главных ролей в развитии атероматоза. Так, показана причинно-следственная связь гомозиготного по прокоагулянтному аллелю *A* генотипа и повышенной вероятности развития инфаркта головного мозга; кроме этого, у обладателей генотипа *AA* атеросклероз крупных артерий встречается чаще, чем в случаях носительства гетерозиготного генотипа. Также есть данные о повышении риска развития множественных лакунарных инфарктов в 2,5 раза при наличии в генотипе аллеля *A*. Авторы предположили, что рост плазматической концентрации фибриногена, в основе которого лежат генетические нарушения, индуцирует тромбообразование в артериях прежде всего малого диаметра. Также установлена связь аллеля *A* с артериальной гипертензией и хронической сосудистой мозговой недостаточностью. По данным литературы, у носителей мутации в гене *FGB* риск развития инсульта в 2,6 раза выше, чем в общей популяции, и возрастает четырёхкратно в случае артериальной гипертензии. Однако, по данным литературы, не все полиморфизмы фибриногена ассоциированы с патологическим тромбообразованием. Так, Wei X. и соавт. в своём исследовании не обнаружили ассоциацию полиморфного маркера *C249T* с повышенным уровнем плазменного фибриногена [18, 42, 56, 64, 86, 116, 126].

У пациентов с венозными тромбозами отмечена высокая частота носительства полиморфизма, суть которого заключена в замене треонина на аланин в позиции 312 С-концевых доменов α -цепи. Некоторые авторы считают, что структурные изменения в фибриновом сгустке, являющиеся результатом подобной перестройки в геноме, значительно повышают вероятность патологического тромбообразования не только в венозных, но и в артериальных сосудах, и, кроме этого, способствуют росту летальности у пациентов с нарушениями сердечного ритма и ишемическим инсультом [34, 40].

В мировой литературе есть данные об ассоциации полиморфизма 4G/5G в гене *PAI-1* с ОНМК. Wiklund P.G. и соавт. показали на примере двух популяций, что у гомозигот по аллелю 4G вероятность ОНМК выше в 1,87 раза в одной из них и в 1,56 раза - в другой, по сравнению с общей популяцией. В китайской популяции носительство генотипа 4G/4G повышает риск ОНМК в 1,79 раза [127, 131].

Данные литературы в отношении ассоциации мутаций в гене *FVII* (коагуляционный фактор VII) с повышенным риском развития артериального тромбоза противоречащие. Так, по результатам обследования лиц с тромбозом церебральных артерий в месте разрыва атеросклеротической бляшки Heywood D. и соавт. не подтвердили взаимосвязь нарушений в гене *FVII* и инсульта. Кроме этого, некоторые авторы считают, что пониженный риск развития сердечно-сосудистой патологии ассоциирован с полиморфным маркером *G10976A* гена *FVII*, способствующим уменьшению функциональности белка F7 за счёт замены аргинина на глутамин [50, 58, 63].

Наследственные тромбофилии могут объяснять патогенез доли криптогенных инсультов. Исследования, посвящённые ассоциации полиморфных маркеров генов системы гемостаза с развитием ишемического инсульта, как правило, остаются небольшими или сосредоточенными на отдельных генетических нарушениях. Целесообразность обширного генотипирования на тромбофилию у пациентов с ишемическим инсультом остается спорной и обычно не одобряется, в частности Американской ассоциацией сердца. Тем не менее, в США скрининг тромбофилии часто проводится у молодых пациентов, перенесших ишемический инсульт [39, 66, 104].

1.3. Роль полиморфных маркеров генов системы гемостаза в развитии инфаркта миокарда

Высокое содержание белков свертывания крови и белков фибринолиза в плазме является существенным маркером сердечно-сосудистой патологии и находится во взаимосвязи с клинической реализацией ССЗ. Аномальный каскад

окклюзии коронарных артерий инициируется разрывом атеросклеротической бляшки, вследствие чего запускается многоэтапный процесс свертывания крови и патологическое сокращение кровотока. Тромбоциты и тромбы, богатые фибрином, перекрывают просвет артерий с развитием некроза миокарда. По данным литературы, концентрация белков системы гемостаза в плазме крови, и как следствие - развитие ССЗ, находится в значительной зависимости от генотипа [62, 100, 132].

Как указывалось выше, одна из главных ролей в реакции коагуляции принадлежит белку фибриногену. Данный белок модулирует процесс адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию сосуда, а также активирует связывание плазмينا с его рецептором, таким образом участвуя в развитии атеросклероза. Danesh J. и соавт. показали, что увеличение плазматической концентрации фибриногена на 1 г/л способствует росту относительного риска ИБС, ишемического инсульта, а также сосудистой смертности более, чем в 2 раза. Некоторые авторы относят повышение уровня данного белка к независимым маркерам риска ишемии миокарда. Один из аллелей гена *FGB*, аллель *A*, предотвращает связывание с репрессорным белком, что приводит к увеличению транскрипции цепи *FGB* и плазматического уровня белка фибриногена. Данный аллель является маркером генетической предрасположенности к ОКС, болезни периферических артерий и ОНМК. В литературе также встречается несколько иная точка зрения в отношении роли структурных нарушений в гене *FGB* в развитии сосудистой патологии. Так, исследовав 8 полиморфизмов гена *FGB* у лиц, перенесших ИМ, Manila M. и соавт. считают, что не ОНП в отдельных генах фибриногена, а гаплотипы имеют существенное значение в патогенезе коронарного тромбоза [41, 62, 80, 85].

Ингибитор активатора плазминогена PAI-1 не только инициирует тромбообразование, но и потенцирует формирование уязвимых атеросклеротических бляшек, характеризующихся высоким содержанием липидов и макрофагов под тонким фиброзным слоем с высокой частотой развития ИМ вследствие их разрыва. Кроме того, избыточный уровень PAI-1 нарушает

стабильность уже существующих бляшек. Согласно литературным данным, плазматический уровень PAI-1 значительно возрастает при атеросклерозе и сосудистом воспалении. Литературные данные свидетельствуют, что полиморфный маркер 4G(-675)5G гена *PAI-1* повышает риск развития коронарного тромбоза. В исследовании, проведенном Onalan O. и соавт., носительство гомозиготного по аллелю 4G генотипа встречалось значимо чаще среди перенесших ИМ, чем в группе больных со стабильной ИБС; кроме того, генотип 4G/4G являлся единственной независимой детерминантой ИМ. Полиморфизм 4G/5G считается ведущей генетической компонентой, определяющей неэффективность фибринолитической терапии при ИМ. Lima L. и соавт. считают, что существует взаимосвязь между генотипом 4G/4G и стенозом коронарных артерий на фоне атероматоза. По данным литературы, у носителей генотипа 5G/4G риск развития ИМ увеличивается в 1,6 раза [22, 23, 73, 98, 100, 103].

По данным литературы, недостаток протеина С может быть фактором развития ИМ у лиц молодого возраста. Mahmoodi B. и соавт. отметили при дефиците протеина С увеличение риска артериальных тромбозов у лиц до 55 лет в 6,9 раза и в 4,6 раза - при дефиците протеина S. Напротив, в исследовании Rallidis L. и соавт. показано, что единственным генетическим предиктором ИМ у лиц до 36 лет можно считать полиморфный маркер G20210A гена *FII*. При этом ассоциация дефицита протеинов С, S и АТШ с окклюзией коронарных артерий оказалась маловероятной [77, 99, 106].

Ye Z. и соавт. представили результаты мета-анализа 66155 случаев ИМ и стеноза коронарных артерий и показали значимый рост риска ишемии миокарда при наличии полиморфизмов в генах *FV* или *FII*. Аллель А гена *FV* обуславливает высокий риск ИМ у лиц до 45 лет. ИМ у лиц молодого возраста используется как модель, т.к. структурные изменения в генотипе играют более явную роль в клинической реализации коронарных катастроф в молодом возрасте. Данные выводы в отношении коагуляционного фактора V нашли подтверждение

в проведенном в рамках контроля качества параллельном молекулярно-генетическом исследовании [26, 81, 94, 132, 133].

По данным литературы, полиморфный маркер *T1565C* гена *ITGB3* ассоциирован со структурными изменениями в атеросклеротических бляшках и высоким потенциальным риском патологии перфузии миокарда, тромбозом коронарных артерий и окклюзии коронарных стентов, а также ИМ со стойким подъемом сегмента ST (ИМпST) у пациентов молодого возраста. Помимо этого, в литературе отражена значимая роль аллеля *C* в патогенезе ССЗ у пациентов с максимальным уровнем фибриногена. Гомозиготное носительство данного аллеля определяет усиленную активацию тромбоцитов и может увеличивать риск разрушения атеросклеротической бляшки вследствие уменьшения толщины её фиброзной покрышки и вследствие хронического воспаления. У пациентов с ОКС с превентивной антикоагулянтной целью применяется антагонист гликопротеина GPIIa *ertifibatide* [23, 27, 68, 108, 134].

Аллель *T* гена *ITGA2* сопряжён с выраженной экспрессией GPIa-рецепторов и адгезией тромбоцитов к субэндотелию и может быть использован в качестве тромбогенного индикатора при оперативных вмешательствах на коронарных артериях [49, 69, 75, 109].

Полигенная концепция представляется результативной в определении повышенного индивидуального риска клинической реализации ССЗ. Наличие нескольких полиморфизмов с умеренным, но доказанным влиянием на процесс свёртывания крови может служить фактором риска тромбообразования у больного ИБС. Эрозия и разрыв атеросклеротической бляшки приводят к формированию тромбина с развитием коронарного тромбоза. Martinelli N. и соавт. продемонстрировали взаимосвязь количества тромбогенных аллелей с синтезом тромбина, процесс которого зависит от взаимодействия нескольких факторов, не являющихся приоритетными. Лабораторные исследования свидетельствуют, что переизбыток тромбина, обусловленный генетической тромбофилией, приобретает особое значение на запущенных стадиях атеросклероза, а незначительная

гиперкоагуляция приобретает большее значение при наличии уязвимых атеросклеротических бляшек [44, 84].

Частота ИМ находится в прямой линейной зависимости от количества прокоагулянтных аллелей. Так, у носителей 8 и более мутантных аллелей риск ИМ в 7 раз выше, чем у лиц с числом аллелей ≤ 2 . Dostalova G. и соавт. описывают редкий случай наличия 8 тромбогенных мутаций в 6 генах (*F5 G1691A*, *F2 G20210A*, *MTHFR C677T* и *MTHFR A1298C*, *PAI-1 4G(-675)5G*, *GP6 T13254C* и *GP6 Ser219Pro*) у пациента 48 лет, перенесшего ИМпСТ, без традиционных экзогенных факторов кардиоваскулярного риска, но с положительным семейным анамнезом по ИМ. Мутации в этих же генах были обнаружены и у матери, перенесшей АКШ, и у дочерей пробанда. Показателен случай летального исхода ребёнка в возрасте 3 месяцев, страдающего острым миокардитом, отягощённого тромбозом коронарных сосудов и мелких ветвей лёгочной артерии, на фоне носительства полиморфизмов в 6 генах системы гемостаза: *MTHFR C677T*, *MTR A2756G*, *MTRR A66G*, *ITGA2 C807T*, *FXIII G103T*, *PAI-1 4G (-675)5G* [7, 45, 84].

Принимая во внимание результаты многочисленных исследований, можно предположить, что наследственные факторы системы гемостаза обладают лимитированной клинической значимостью, однако их суммарное протромботическое действие может использоваться для ранжирования групп пациентов по степени риска возникновения ИМ. В случае неблагоприятного течения ИБС учёт индивидуальной комбинации прокоагулянтных мутаций может использоваться как генетически обусловленный предиктор ИМ [84].

М. Satra и соавт. исследовали взаимосвязь полиморфных маркеров *G20210A* гена *FII* (участок 1799963), *G1691A* гена *F5* (участок 6025), *G(-455)A* гена *FGB* (участок 1800790), *PAI-1 4G(-675)5G* (участок 1799889) с кровоснабжением сердечной мышцы у пациентов с ИБС. Методом перфузионной сцинтиграфии миокарда оценивались такие параметры, как сумма баллов в состоянии покоя (SRS), при нагрузке (SSS) и разность первых двух показателей (SDS). По результатам этого исследования ОНП в генах *F5*, *FGB* и *PAI-1* оказались

генетическими детерминантами высокого риска по SSS и SDS, а полиморфизм G/A гена *FII* – фактором прогноза по SSS. Работа Satra и соавт. стала первой из тех, которые доказали ассоциацию полиморфных маркеров генов *F2*, *F5*, *FGB* и *PAI-1* с клиническим течением ИБС [115].

В мировой литературе преобладает мнение о том, что генотипирование изолированных ОНП с целью оценки риска развития тромбоза и его осложнений не оправдана и целесообразно тестировать пациентов по всей панели генетических факторов свёртывающей системы крови, а учёт носительства всех прокоагулянтных мутаций в генотипе и сложных взаимодействий между ними – наиболее объективная и перспективная тенденция в прогнозировании развития ИМ у больных ИБС [22, 84, 92, 115, 132].

В литературе нет информации о роли молекулярно-генетических факторов в развитии венозного тромбоза и ТЭЛА, ИМ и ишемического инсульта у онкологических пациентов. Цель данной работы – выявление этой зависимости у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное нерандомизированное контролируемое клиническое исследование. В соответствии с критериями включения и исключения в основу работы положены данные о 223 пациентах, оперированных в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2018-2019гг. Исследуемую группу - пациенты, у которых в периоперационном периоде и/или в анамнезе, были диагностированы ИМ, венозный тромбоз/ТЭЛА, ишемический инсульт - составили 109 человек. Кроме того, отдельную группу составили 33 пациента без ИМ, ОНМК, венозного тромбоза, тогда как у их родственников прямой восходящей линии был отягощён анамнез по этим сердечно-сосудистым заболеваниям. В контрольную группу включен 81 пациент без сердечно-сосудистой патологии, в том числе в семейном анамнезе.

Всем пациентам проведён обязательный объём диагностических исследований, который включал в себя клинические, инструментальные, морфологические, лабораторные, статистические методы. Полученные данные обработаны стандартным пакетом STATISTIKA 10. Оценка статистической достоверности различий полученных результатов проведена по критерию χ^2 Пирсона.

2.1. Характеристика онкологических больных, включенных в исследование

2.1.1. Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

В исследуемой группе (n=109), мужчины составили 81,7% (89/109), женщины - 18,3% (20/109), соотношение 4,45:1. Средний возраст больных - 66,8 лет (42 - 89 лет), 66,6 лет - среди мужчин (42 - 89 лет), 67,3 - среди женщин (56 – 82 лет). Наибольшее число пациентов (50/109; 45,9%) составили возрастную группу 60-69 лет, группу 70-79 лет – 33 пациента (30,3%), группу 50-59 лет – 18 больных (16,5%), 80-89 лет – 7 пациентов (6,4%), 40-49 лет – 1 пациент (0,9%).

В исследовании преобладали больные раком легкого (47/109; 43,2%) и желудка (44/109; 40,3%), пациенты с диагнозом рак пищевода встречались несколько реже (18/109; 16,5%).

Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии у пациентов в исследуемой группе представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение пациентов в исследуемой группе по наличию сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде и/или в анамнезе ИМ, ОНМК, ТЭЛА/венозного тромбоза, [n (%)]

ИМ	ОНМК	Венозный тромбоз/ ТЭЛА	ОНМК +венозный тромбоз/ ТЭЛА	ИМ+ венозный тромбоз/ ТЭЛА	ИМ+ОНМК	Всего
48 (44)	17 (15,6)	27 (24,8)	3 (2,7)	10 (9,2)	4 (3,7)	109 (100)

Диагноз венозного тромбоза глубоких вен устанавливали на основании клинической картины, данных компрессионного ультразвукового дуплексного ангиосканирования и коагулограммы (определение уровня D-димера), ТЭЛА - на основании клинической картины, ЭКГ, по данным спиральной компьютерной томографии органов грудной полости с в/в контрастированием, эхокардиографии, лабораторных тестов (D-димер). Инфаркт миокарда диагностировали по клиническим данным, данным ЭКГ, ЭХО-КГ, наличию кардиоспецифических ферментов (тропонин), ишемический инсульт - по неврологическому статусу, результатам лабораторных методов исследования, данным МРТ головного мозга. При наличии этих состояний в анамнезе пациента были использованы данные выписных эпикризов. Также был собран семейный анамнез.

У 2 пациентов с венозным тромбозом, диагностированным в раннем послеоперационном периоде, в анамнезе был отмечен ишемический инсульт, у 10 пациентов с тромбозом - ИМ. У пациента с тромбозом субсегментарных ветвей лёгочной артерии, возникшей на 9-е сутки после дистальной субтотальной

резекции желудка, также в анамнезе зафиксирован ишемический инсульт. У 4 пациентов в анамнезе были отмечены и ишемический инсульт, и ИМ. При включении этих пациентов в подгруппы были учтены все манифестации сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, подгруппу с ИМ составили 62 пациента, (мужчины - 57, женщины - 5): 23 пациента с диагнозом рак желудка, 28 - рак лёгкого, 11 - рак пищевода. Средний возраст в данной подгруппе составил 67,7 лет. У 60 пациентов (96,8%) инфаркт миокарда был зафиксирован в анамнезе (у 9 из них инфаркт повторно развился в течение месяца от начала предыдущего), в раннем послеоперационном периоде инфаркт диагностирован у 2-х больных (3,2%), один из которых скончался.

Подгруппу с венозным тромбозом/ТЭЛА составили 40 больных (мужчины - 29, женщины - 11): 19 больных с диагнозом рак желудка, 12 - рак лёгкого, 9 - рак пищевода. Средний возраст в данной подгруппе составил 65,2 года. В послеоперационном периоде венозный тромбоз был диагностирован у 28 пациентов, ТЭЛА – в 5 случаях, венозный тромбоз и ТЭЛА одновременно у 7 пациентов. Летальный исход зафиксирован у 8 пациентов с ТЭЛА.

Подгруппу с ишемическим инсультом составили 24 человека (мужчины - 18, женщины - 6), из них 15 больных с диагнозом рак лёгкого, 9 - с заболеванием желудка. Пациенты с диагнозом рак пищевода в данной подгруппе не отмечены. Средний возраст составил 68,3 лет. В послеоперационном периоде ОНМК диагностировано в 1 случае (4,2%), пациент скончался, у 23 пациентов (95,8%) ишемический инсульт отмечен в анамнезе.

Таким образом, среди пациентов, перенесших в послеоперационном периоде ИМ, ишемический инсульт, ТЭЛА летальность составила 66,7% (10/15).

В исследуемой группе среди пациентов с заболеванием лёгкого (n=47) преобладали мужчины (80,9%), женщины составили 19,1% (соотношение 4,2:1). Средний возраст достиг 67,1 лет (42 - 82 лет), среди мужчин - 66,3 лет (42 - 82 лет), среди женщин - 70,1 лет (60 - 80 лет).

Наибольшее число пациентов (21/47; 44,7%) относилось к возрастной группе 60-69 лет, группу 70-79 лет составили – 15 больных (31,9%), группу 50-59 лет – 6 (12,8%), 80-89 лет – 4 (8,5%), 40-49 лет – 1 (2,1%).

У 28 пациентов (59,6%) отмечался центральный рак лёгкого, у 19 (40,4%) - периферический. В 31 случае (66%) опухоль локализовалась в правом лёгком, в 16 случаях (34%) - в левом.

Всем пациентам было проведено радикальное хирургическое лечение: лобэктомия - в 41 случае, нижняя билобэктомия - в 1, пневмноэктомия - в 5. Кроме того, 9 пациентам была проведена неoadъювантная химиотерапия. У 38 пациентов (80,8%) опухоль была представлена плоскоклеточным раком, в 9 случаях (19,2%) - аденокарциномой.

Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии у пациентов с заболеванием лёгкого в исследуемой группе представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение пациентов с диагнозом рак лёгкого в исследуемой группе по наличию сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде и/или в анамнезе случаев ИМ, ОНМК, венозного тромбоза/ТЭЛА, [n (%)]

ИМ	ОНМК	Венозный тромбоз/ТЭЛА	ОНМК+ венозный тромбоз/ТЭЛА	Венозный тромбоз+ ИМ	ИМ + ОНМК	Всего
22 (46,8)	10 (21,3)	7 (14,8)	2 (4,3)	3 (6,4)	3 (6,4)	47 (100)

Среди пациентов с заболеванием лёгкого в послеоперационном периоде тромбоз суральных вен голени диагностирован у 9 пациентов, у 3 из них в анамнезе был зафиксирован ИМ, у 2 - ОНМК по ишемическому типу. Еще у одного пациента тромбоз глубоких вен голени был осложнён ТЭЛА. Тромбоз яремной вены (использовалась для постановки центрального венозного катетера) отмечен у 1 пациентки. ИМ после оперативного лечения возник в 2 случаях, ОНМК - в 1. Ещё у одного пациента была диагностирована ТЭЛА на 7-е сутки

после верхней лобэктомии справа. У остальных 32 пациентов эпизоды острой сердечно-сосудистой патологии зафиксированы в анамнезе: у 20 пациентов - ИМ, у 9 - ОНМК, в 3 случаях - и ИМ, и ОНМК. У 23 человек в семейном анамнезе отмечены эпизоды тромбоза, ТЭЛА, ОНМК и ИМ.

В исследуемой группе среди пациентов с диагнозом рак желудка преобладали мужчины (34/44; 77,3%), женщины составили 22,7% (10/44), (соотношение 3,4:1). Средний возраст - 68,3 лет (56 - 89 лет), среди мужчин - 69,2 лет (56 - 89 лет), среди женщин - 65,3 лет (56 - 82 лет). Наибольшее число пациентов (18/44; 40,9%) относилось к возрастной группе 60-69 лет, группу 70-79 лет составили 17 пациентов (38,6%), 50-59 лет – 6 пациентов (13,6%), 80-89 лет – 3 (6,9%).

Первичная опухоль желудка локализовалась: в антральном отделе - в 36,4% случаев (n=16), в теле желудка - в 31,8% (n=14), в кардиальном отделе с переходом на тело - в 22,7% (n=10), в кардиальном отделе с переходом на абдоминальный отдел пищевода - в 9,1% (n=4).

Всем пациентам было проведено радикальное хирургическое лечение: дистальная субтотальная резекция желудка (ДСРЖ) - в 14 случаях, ДСРЖ с резекцией брыжейки поперечно-ободочной кишки - в 1, проксимальная субтотальная резекция желудка (ПСРЖ) с резекцией пищевода - в 4, гастрэктомия (ГЭ) - в 24, расширенная комбинированная чресбрюшинная ГЭ с резекцией брыжейки толстой кишки - в 1 случае. Неoadьювантная ПХТ проведена 37 пациентам. Во всех случаях рак был представлен аденокарциномой. Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии у пациентов с диагнозом рак желудка представлена в таблице 4.

Среди пациентов с заболеванием желудка в послеоперационном периоде тромбоз вен голени был диагностирован у 12 пациентов, у 3 из них в анамнезе отмечался ИМ. У 4 пациентов тромбоз вен голени был осложнён ТЭЛА, у одного из них ТЭЛА имела рецидивирующий характер, у 2 из них также в анамнезе зафиксирован ИМ. ТЭЛА (без тромбоза периферических вен) в послеоперационном периоде отмечена в 3 случаях, в одном из них у пациента в

анамнезе был ишемический инсульт. ИМ в раннем послеоперационном периоде диагностирован в одном случае. У 24 пациентов тяжёлая сопутствующая сердечно-сосудистая патология была отмечена в анамнезе: ИМ - в 16 случаях (в 3 случаях носил повторный характер), в 7 - ОНМК и у 1 пациента в анамнезе диагностированы ИМ и ОНМК. У 18 пациентов в семейном анамнезе отмечен тромбофлебит, ТЭЛА, ишемического инсульт, ИМ.

Таблица 4 - Распределение пациентов с диагнозом рак желудка по наличию сердечно-сосудистой патологии в анамнезе и/или сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде, [n (%)]

ИМ	ОНМК	Венозный тромбоз/ ТЭЛА	ИМ+ венозный тромбоз/ ТЭЛА	ТЭЛА+ ОНМК	ИМ+ ОНМК	Всего
17 (38,6)	7 (15,9)	13 (29,5)	5 (11,4)	1 (2,3)	1 (2,3)	44 (100)

В исследуемой группе среди пациентов с диагнозом рак пищевода значительно преобладали мужчины- 94,4% (17/18), женщины составили 5,6% (1/18), (соотношение 17:1). Средний возраст составил 62 года (52 - 71 лет). Наибольшее число пациентов относилось к возрастной группе 60-69 лет (11/18; 61,1%), к группе 50-59 лет – 27,8% (5/18), 70-79 лет – 11,1% (2/18).

У всех пациентов был выявлен первичный рак пищевода, случаи с рецидивом заболевания не отмечены. В 3 случаях (16,7%) опухоль локализовалась в средне-грудном отделе пищевода, у 3 пациентов (16,7%) - в средне- и ниже-грудном, у 7 больных (38,9%) - в ниже-грудном, в 5 случаях (27,7%) - в нижегрудном с распространением на кардиоэзофагеальный переход. В 14 случаях в неoadьювантном режиме было проведено ХЛЛ (схема ТР еженедельно, РОД 2 Гр. ежедневно до СОД 44 Гр.). Без предварительного консервативного лечения оперированы четыре пациента. Всем больным выполнена субтотальная резекция пищевода с пластикой широким желудочным стеблем. Во всех случаях

опухоль была представлена плоскоклеточным раком; во всех случаях неoadьювантного ХЛЛ определён патоморфоз опухоли II-IV степени.

Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии у пациентов с заболеванием пищевода в исследуемой группе представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Распределение пациентов с диагнозом рак пищевода по наличию острой сердечно-сосудистой патологии в анамнезе и/или сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде, [n (%)]

ИМ	Венозный тромбоз/ ТЭЛА	ИМ+ венозный тромбоз/ТЭЛА	Всего
9 (50)	7 (39)	2 (11,2)	18 (100)

В исследуемой группе среди пациентов с диагнозом рак пищевода в послеоперационном периоде ТЭЛА отмечена в одном случае, тромбоз суральных вен голени диагностирован у 8 пациентов, из них у одного пациента тромбоз сопровождался ТЭЛА, ещё в 1 случае в анамнезе был отмечен ИМ; тромбоз поверхностных и глубоких вен голени, развившийся на 9-е сутки послеоперационного периода и сопровождавшийся массивной ТЭЛА, был диагностирован у 1 пациента, также имевшего в анамнезе ИМ. У 9 пациентов ИМ зафиксирован в анамнезе (из них у 1 пациента инфаркт носил повторный характер). У четырёх пациентов в семейном анамнезе отмечены однократные случаи ОНМК, у двоих - ИМ.

2.1.2. Пациенты с отягощенным семейным анамнезом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний

Мужчины в группе пациентов без ССЗ, но с отягощённым по ОНМК, ИМ, венозному тромбозу/ТЭЛА семейным анамнезом, составили 75,8% (25/33), женщины - 24,2% (8/33), (соотношение 3,1:1). Средний возраст в группе - 64,3 лет, среди мужчин - 63,4 лет, среди женщин - 65,6 лет. Наибольшее число пациентов (16/33; 48,4%) относилось к возрастной группе 60-69 лет, к группе 50-59 лет – 12

пациентов (36,6%), 70-79 лет – 3 больных (9%), 40-49 лет – 1 (3%), 30-39 лет – 1 (3%).

Пациенты с заболеванием лёгкого составили 39,4% (13/33), с диагнозом рак желудка - 33,3% (11/33), с заболеванием пищевода - 27,3% (9/33).

Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии у родственников пробандов представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Распределение в группе пациентов с ССЗ в семейном анамнезе по встречаемости сердечно-сосудистой патологии у родственников пробанда по прямой восходящей линии, [n (%)]

Диагноз пациента с сердечно-сосудистой патологией в семейном анамнезе	ИМ	ОНМК	ТЭЛА	Тромбо-флебит	ИМ + ОНМК	Всего
Рак лёгкого	9	1	1	1	1	13
Рак желудка	8	2	0	1	0	11
Рак пищевода	5	4	0	0	0	9
Всего	22 (66,7)	7 (21,2)	1 (3,0)	2 (6,1)	1 (3,0)	33 (100)

Среди пациентов с заболеванием лёгкого преобладали мужчины (76,9%), женщины составили 23,1% (соотношение 3,3:1). Средний возраст достиг 65,9 лет (58 - 73 лет), среди мужчин - 64,8 лет (58 - 71 лет), среди женщин - 69,6 лет (67 – 73 лет). Наибольшее число пациентов относилось к возрастной группе 60-69 лет (8/13; 61,5%), к группе 70 - 79 лет - 3 пациента (23,1%), 50 - 59 лет – 2 (15,4%).

У 7 пациентов (53,8%) отмечался центральный рак лёгкого, у 6(46,2%) - периферический. В 8 случаях (61,5%) опухоль локализовалась в правом лёгком, в 5 (38,5%) - в левом.

Всем пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение: лобэктомия - в 92,3% случаев, пневмонэктомия - в 7,7%. В 23,1% случаях была

проведена неoadьювантная химиотерапия. У 9 пациентов (69,2%) опухоль была представлена плоскоклеточным раком, в 4 случаях (30,8%) - аденокарциномой.

Среди пациентов с диагнозом рак желудка преобладали мужчины (72,7%), женщины составили 27,3% (соотношение 2,7:1). Средний возраст - 56,5 лет (38 - 67 лет), среди мужчин - 56,4 лет (38 - 66 лет), среди женщин - 56,7 лет (46 - 67 лет). Наибольшее число пациентов относилось к возрастной группе 50-59 лет (7/11; 63,6%), 60-69 лет - 18,2% (2/11), 30-39 лет - 9,1% (1/11), 40-49 лет - 9,1% (1/11).

Первичная опухоль локализовалась: в теле желудка - в 36,4% случаев (n=4), в антральном отделе - в 36,4% (n=4), в кардиальном отделе с переходом на тело - в 18,2% (n=2), в кардиальном отделе с переходом на пищевод - в 9,1% (n=1).

Хирургическое лечение в объёме ДСРЖ выполнено в 3 случаях, ПСРЖ - в 1 случае, ГЭ - в 7 наблюдениях. В 10 случаях на предоперационном этапе проведен I-й этап периоперационной ПХТ. Во всех случаях опухоль была представлена аденокарциномой.

В данной группе среди пациентов с диагнозом рак пищевода преобладали мужчины - 77,8%, женщины составили 22,2% (соотношение 3,5:1). Средний возраст достиг 64 лет (57 - 68 лет). Наибольшее число пациентов относилось к возрастной группе 60-69 лет (6/9; 66,7%), к группе 50-59 лет - 33,3% (3/9).

У всех больных был выявлен первичный рак пищевода. В 6 случаях (66,7%) опухоль локализовалась в среднегрудном отделе пищевода, у 1 пациента (11,1%) - в средне- и нижнегрудном, у 1 больного (11,1%) - в нижнегрудном, в 1 случае (11,1%) - в нижнегрудном с распространением на проксимальную часть желудка. Во всех случаях на предоперационном этапе было проведено ХЛЛ. В 8 случаях выполнена операция типа Льюиса, в 1- субтотальная резекция пищевода с проксимальной резекцией желудка. Во всех случаях опухоль представлена плоскоклеточным раком, определен патоморфоз опухоли II-IV степени.

2.1.3. Пациенты контрольной группы

В контрольную группу включен 81 пациент без тяжелой сердечно-сосудистой патологии, в том числе в семейном анамнезе.

В этой группе мужчины составили 79% (64/81), женщины - 21% (17/81), (соотношение 3,8:1). Средний возраст составил 67,5 лет, среди мужчин - 66,8 лет, среди женщин - 69,2 лет. Наибольшее число пациентов также относилось к возрастной группе 60-69 лет (48/81; 59,3%), к группе 70-79 лет – 23,5% (19/81), группу 50-59 лет составили 12 пациентов (14,8%), 40-49 лет – 1,2% (1/81), 30-39 лет - 1,2% (1/81).

С диагнозом рак желудка - 35 пациентов (43,2%), рак лёгкого – 34 (42%), рак пищевода - 12 (14,8%).

В контрольной группе среди пациентов с заболеванием лёгкого преобладали мужчины (85,3%), женщины составили 14,7% (соотношение 5,8:1). Средний возраст составил 68,2 лет (53 - 78 лет), среди мужчин - 69,1 лет (53 - 78 лет), среди женщин - 67,4 лет (62 - 74 лет). Наибольшее число пациентов (52,9%) относилось к возрастной группе 60- 69 лет (18/34; 52,9%), к группе 70-79 лет – 9 пациентов (26,5%), 50-59 лет – 7 больных (20,6%).

В 19 случаях (55,9%) диагностирован центральный рак лёгкого, в 15 (44,1%) - периферический. В 21 случае (61,8%) опухоль локализовалась в правом лёгком, в 13 (38,2%) - в левом.

В 29 случаях выполнена лобэктомия, в 1 - нижняя билобэктомия, в 4 - пневмонэктомия. В 12 случаях проведена неoadъювантная ПХТ. У 23 пациентов (67,6%) опухоль была представлена плоскоклеточным раком, в 11 случаях (32,4%) - аденокарциномой.

Среди пациентов с данным диагнозом в группе контроля преобладали мужчины (71,4%), женщины составили 28,6% (соотношение 2,5:1). Средний возраст - 66,8 лет (38 - 76 лет), среди мужчин - 66,1 лет (38 - 72 лет), среди женщин - 67,3 лет (57 - 76 лет). Наибольшее число пациентов (62,8%) относилось

к возрастной группе 60-69 лет (22/35;62,8%), к группе 70-79 лет – 7 пациентов (20%), 50-59 лет - 4 (11,4%), 40-49 лет - 1 (2,9%), 30-39 лет – 1 (2,9%).

Локализация первичной опухоли в желудке определена: в теле желудка - в 34,3% (n=12), в антральном отделе - в 28,6% (n=10), в кардиальном отделе с переходом на тело - в 31,4 (n=11), в кардиальном отделе с переходом на пищевод - в 5,7% (n=2).

Всем пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение: ГЭ - в 25 случаях, ДСРЖ - в 8 случаях, ПСРЖ с резекцией пищевода - в 2 случаях. В 31 случае проведена неoadъювантная ПХТ.

По данным гистологического исследования, у 33 пациентов опухоль была представлена аденокарциномой, в 1 случае - плоскоклеточным раком, в 1 - недифференцированным раком.

В контрольной группе среди пациентов с диагнозом рак пищевода преобладали мужчины - 83,3%, женщины составили 16,7% (соотношение 5:1). Средний возраст составил 67,3 лет (58 - 73 лет). Наибольшее число пациентов (66,7%) относилось к возрастной группе 60-69 лет (8/12; 66,7%), 70-79 лет – 25% (3/12), 50-59 – 8,3% (1/12).

У всех больных был диагностирован первичный рак пищевода, случаи с рецидивом заболевания в исследование не включены. В 7 случаях (58,3%) опухоль локализовалась в средне-грудном отделе пищевода, у 5 больных (41,7%) – в нижне-грудном. В 11 случаях в неoadъювантном режиме было проведено ХЛЛ. Один пациент оперирован без предварительного консервативного лечения. В 11 случаях была выполнена субтотальная резекция пищевода с пластикой широким желудочным стеблем и в 1 случае - торакоскопическая операция McKeown. Во всех случаях опухоль была представлена плоскоклеточным раком. Во всех случаях неoadъювантного ХЛЛ определен патоморфоз опухоли II-IV степени.

2.2. Исследование полиморфизмов генов системы гемостаза

Молекулярно-генетическое исследование с целью определения полиморфизмов генов системы гемостаза проведено методом полимеразной

цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в лаборатории клинической онкогенетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Таблица 7).

Таблица 7 - Полиморфизмы генов системы гемостаза

Ген	Полиморфный маркер	Нейтральный генотип	Генотип тромбогенного риска	Биологические проявления при наличии мутации
<i>F2</i> , коагуляционный фактор II протромбин	<i>G20210A</i>	<i>GG</i>	<i>GA, AA</i>	Увеличение протромбина в плазме крови
<i>F5</i> , коагуляционный фактор V, фактор Лейдена	<i>G1691A</i>	<i>GG</i>	<i>GA, AA</i>	Резистентность к активированному протеину С
<i>F7</i> , коагуляционный фактор VII	<i>G10976A</i>	<i>GG</i>	<i>GA, AA</i>	Снижение концентрации F7 в крови, повышение риска гипокоагуляции
<i>F13</i> , коагуляционный фактор XIII	<i>G103T</i>	<i>GG</i>	<i>GT, TT</i>	Нарушение структуры и свойств фибринового сгустка, повышение риска гипокоагуляции
<i>FGB</i> , фибриноген	<i>G(-455)A</i>	<i>GG</i>	<i>GA, AA</i>	Повышение уровня фибриногена в крови
<i>ITGA2</i> , интегрин-альфа 2	<i>C807T</i>	<i>CC</i>	<i>CT, TT</i>	Увеличение адгезии тромбоцитов

Ген	Полиморфный маркер	Нейтральный генотип	Генотип тромбогенного риска	Биологические проявления при наличии мутации
<i>ITGB3</i> , тромбоцитарный рецептор фибриногена	<i>T1565 C</i>	<i>TT</i>	<i>TC, CC</i>	Повышенная адгезия клеток, высокое сродство к фибриногену, интенсивная ретракция фибринового сгустка
<i>PAI-1</i> , ингибитор активатора плазминогена	<i>4G(-675)5G</i>	<i>5G/5G</i>	<i>5G/4G, 4G/4G</i>	Снижение фибринолитической активности

ДНК была выделена из цельной периферической венозной крови. Анализ кривых плавления проведен на платформе детектирующего амплификатора с использованием программного обеспечения (Рисунок 1).

Результаты исследования пациентов, перенесших ОИМ, ОНМК, венозный тромбоз/ТЭЛА, а также больных с ССЗ в семейном анамнезе сравнивались с показателями пациентов контрольной группы. Кроме этого, определена частота носительства генетических aberrаций свертывающей системы крови у пациентов в зависимости от онкологического диагноза. Оценка статистической достоверности различий полученных результатов проведена по критерию χ^2 Пирсона. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

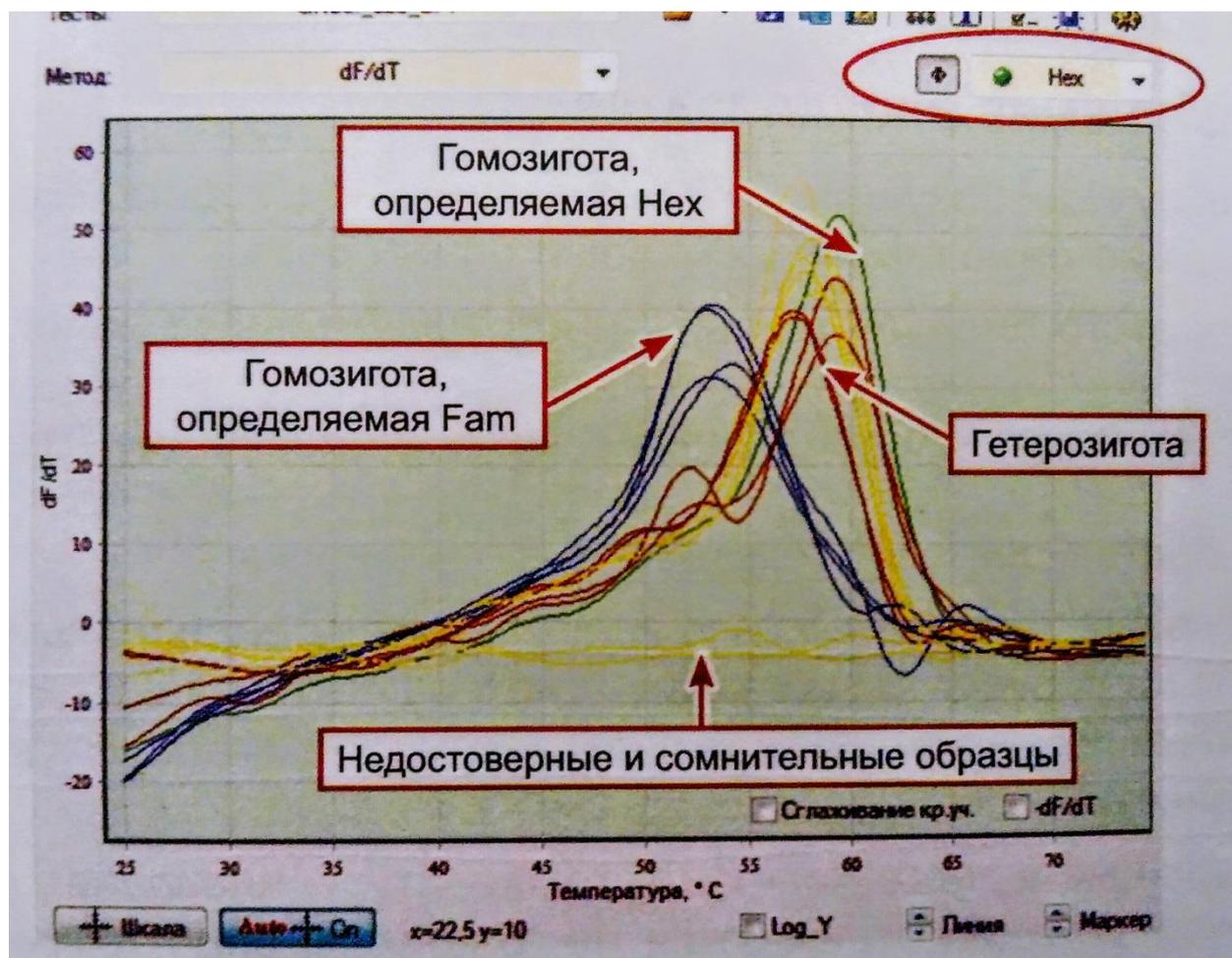


Рисунок 1 – Результаты кривых плавления (Из «Инструкции по применению комплектов реагентов для определения генетических полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени». Номер: 143-12, 2017-02-07, ООО «ДНК-Технология»)

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам проведённого генотипирования у всех больных, включённых в исследование ($n=223$), наиболее часто отмечался полиморфизм - 4G/5G в гене *PAI-1* (*SERPINE1*, ингибитор активатора плазминогена), ответственного за снижение активности фибринолитической системы крови, - в 81,2% случаев (181/223). Каждый четвертый пациент (57/223; 25,6%) являлся носителем гомозиготного по аллелю 4G генотипа, сопряжённого со значимым увеличением тромботического риска. Гетерозиготное носительство выявлено в 55,6% случаев (124/223).

Почти у половины больных (99/223; 44,4%) выявлен полиморфный маркер *C807T* гена *ITGA2* (интегрин альфа-2), ассоциированного с адгезией и агрегацией тромбоцитов. В 27,8% случаев (62/223) зафиксировано гетерозиготное носительство данной мутации, в 16,6% (37/223) - установлен гомозиготный генотип по неблагоприятному аллелю *T*.

Генетические aberrации, ассоциированные с пониженным риском развития тромботических состояний, отмечены: в гене *F13* (коагулянтный фактор XIII) – в 39,9% случаев (89/223), гомозиготы по мутантному аллелю составили 3,1% (7/223), в гене *F7* - в 17,9%, в 0,9% случаев (2/223) мутация представлена в гомозиготной форме.

У трети пациентов (72/223; 32,2%) диагностирован полиморфизм G/A гена *FGB* (фибриноген), следствием которого является развитие дисфибриногенемии и повышение тромбогенности крови. Среди них 4% (9/223) являлись гомозиготами по прокоагулянтному аллелю, 28,2% (63/223) - гетерозиготами.

В 20,6% (46/223) отмечена мутация еще в одном гене-кандидате тромбофилии - тромбоцитарном рецепторе фибриногена *ITGB3*. В 1,3% случаев (3/223) выявлена гомозиготная форма мутации, потенцирующая более высокую вероятность гиперкоагуляционного статуса, чем гетерозиготный вариант. Гетерозиготная форма отмечена в 19,3% (43/223).

Структурные нарушения в коагуляционном факторе II протромбине *F2* наблюдались у 8 пациентов (3,5%). Полиморфный маркер *G1691A* гена *FV*, одна из наиболее значимых детерминант тромботических осложнений, выявлен в 7 случаях (3,1%). Мутация в данных генах встречалась только в гетерозиготной форме (Таблица 8).

Таблица 8 - Частота носительства мутаций генов системы гемостаза у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации (n=223), [n (%)]

Ген	Гомозиготная мутация			Гетерозиготная мутация			Частота аллельных вариантов, (n=223)
	ССЗ	без ССЗ	ССЗ в семейном анамнезе	ССЗ	без ССЗ	ССЗ в семейном анамнезе	
<i>F2</i>	-	-	-	5 (2,2)	-	3 (1,3)	8 (3,5)
	-			8 (3,5)			
<i>F5</i>	-	-	-	5 (2,2)	-	2 (0,9)	7 (3,1)
	-			7 (3,1)			
<i>F7</i>	1 (0,4)	1 (0,4)	-	17 (7,6)	14 (6,3)	7 (3,1)	40 (17,9)
	2 (0,9)			38 (17,0)			
<i>F13</i>	4 (1,8)	3 (1,3)	-	40 (17,9)	34(15,3)	8 (3,6)	89 (39,9)
	7 (3,1)			82 (36,8)			
<i>FGB</i>	7 (3,1)	-	2 (0,9)	39 (17,5)	21 (9,4)	3 (1,3)	72 (32,2)
	9 (4,0)			63 (28,2)			
<i>ITGA2</i>	26 (11,7)	5 (2,2)	6 (2,7)	45 (20,2)	11 (4,9)	6 (2,7)	99 (44,4)
	37 (16,6)			62 (27,8)			
<i>ITGB3</i>	2 (0,9)	-	1 (0,4)	28 (12,6)	10 (4,5)	5 (2,2)	46 (20,6)
	3 (1,3)			43 (19,3)			
<i>PAI-1</i>	30 (13,5)	16 (7,2)	11 (4,9)	67 (30)	39 (17,5)	18 (8,1)	181 (81,2)
	57 (25,6)			124 (55,6)			

В целом, у 223 исследуемых отмечено 430 структурных нарушений в генах системы гемостаза: среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией (n=109) - 316 мутаций (в среднем 2,9 мутаций/пациента), в контрольной группе (n=81) - 154 (1,9/пациента), в группе пациентов с ССЗ в семейном анамнезе (n=33) - 72 (2,2/пациента).

3.1. Полиморфизмы генов системы гемостаза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Среди пациентов, перенесших ИМ, чаще всего отмечен полиморфный маркер *4G(-675)5G* в гене *PAI-1*, наличие в генотипе которого определяет резистентность к тромболитической терапии (56/62; 90,3%). В контрольной группе данный показатель составил 67,9% (55/81), ($\chi^2=10,16$, $p=0,002$). Интересно, что в гомозиготной форме *4G/4G*, считающейся независимым фактором риска развития ИМ, данная мутация встретилась у пациентов исследуемой группы в 35,5% (22/62), в контрольной группе - только в 19,8% (16/81), ($\chi^2=4,45$, $p=0,035$), разница в группах статистически достоверна.

Полиморфный маркер *C807T* гена *ITGA2* отмечен в 66,1% случаев (41/62) в исследуемой группе, что значительно превышает этот показатель в контрольной группе 19,8% (16/81), ($\chi^2=31,51$, $p<0,001$). Гомозиготная по прокоагулянтному аллелю форма мутации встречалась среди пациентов с ИМ почти в 4 раза чаще, чем в контрольной группе: 24,2% (15/62) и 6,2% (5/81) соответственно, ($\chi^2=9,48$, $p=0,003$). Показателен тот факт, что разница в частоте носительства гетерозиготной формы данной мутации в исследуемой и контрольной группах также статистически достоверна. В группе больных, перенесших ИМ, она выявлена в 41,9% случаев (26/62), в контрольной группе - в 13,6% (11/81), ($\chi^2=14,72$, $p<0,001$).

Полиморфизм Т/С в гене *ITGB3* определён у 16 пациентов в исследуемой группе, что составило 25,8%; в контрольной группе - в 12,4% случаев (10/81), ($\chi^2=4,28$, $p=0,039$). И в той, и в другой группе данная мутация отмечена только в гетерозиготной форме.

В 48,4% случаев в исследуемой группе (30/62) выявлен полиморфизм G/A фибриногена *FGB*. У этих пациентов имелась склонность к гиперфибриногенемии. Почти в два раза реже - в 25,9% (21/81), полиморфный маркер *G(-455)A* отмечался среди пациентов, в анамнезе которых не была отмечена тяжёлая сопутствующая сердечно-сосудистая патология, ($\chi^2=7,72$, $p=0,006$). Кроме того, в нашем исследовании показано десятикратное увеличение риска развития тромботических осложнений при гомозиготном носительстве *tt FGB*, ассоциированном с более частым тромботическим поражением артерий: 9,7% (6/62) среди пациентов, перенесших ИМ. В контрольной группе гомозиготная форма мутации не встречалась, ($\chi^2=8,18$, $p=0,005$).

Фактор Лейдена, *FV G1691A (Arg506Gln)*, один из наиболее значимых факторов генетического риска повышенной тромбогенности, выявлен в 4,8% наблюдений (3/62) в исследуемой группе и только в гетерозиготной форме. В контрольной группе данная мутация не встречалась, ($\chi^2=4,0$, $p=0,046$).

Среди пациентов, перенесших ИМ, полиморфный маркер *G20210A* в гене *FII* (коагуляционный фактор II протромбин), являющийся доказанным фактором риска артериального тромбоза, отмечен в 3,2% (2/62), в группе контроля носительство данной мутации не выявлено ни в одном случае, ($\chi^2=2,65$, $p=0,104$).

При оценке частоты полиморфных вариантов генов *F7*, *F13* достоверная разница в группе больных с перенесенным ИМ и в контрольной группе пациентов не получена ($\chi^2=0,014$, $p=0,906$, $\chi^2=0,2$, $p=0,655$ соответственно).

У всех пациентов ($n=62$), перенесших ИМ, определялись сочетания 2-5 мутаций, связанных с риском тромбофилии, в контрольной группе - только у половины пациентов (43/81), ($\chi^2=39,61$, $p<0,001$).

Таким образом, выявлена статистически достоверная разница в частоте носительства полиморфных маркеров *G1691A F5*, *G(-455)A FGB*, *C807T ITGA2*, *T1565C ITGB3*, *4G(-675)5G PAI-1* у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших ИМ, в сравнении с пациентами без сопутствующих ССЗ (Таблица 9).

Таблица 9 - Частота встречаемости полиморфизмов системы гемостаза у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации и перенесенным ИМ, [n (%)]

Группа	<i>F2</i>	<i>F5</i>	<i>F7</i>	<i>F13</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>	<i>PAI-1</i>
Частота гомозиготного носительства мутации								
Исследуемая группа	-	-	1(1,6)	3 (4,8)	6(9,7)	15(24,2)	-	22 (35,5)
Контрольная группа	-	-	1(1,2)	3 (3,7)	-	5 (6,2)	-	16 (19,8)
<i>p</i>	-	-	0,849	0,738	0,005	0,003	-	0,035
Частота гетерозиготного носительства мутации								
Исследуемая группа	2 (3,2)	3 (4,8)	10 (16,1)	23 (37,1)	24 (38,7)	26 (41,9)	16 (25,8)	34 (54,8)
Контрольная группа	-	-	14 (17,3)	34 (42,0)	21 (25,9)	11 (13,6)	10 (12,4)	39 (48,2)
<i>p</i>	0,104	0,046	0,855	0,555	0,103	<0,001	0,039	0,428
Общая частота носительства полиморфизмов								
Исследуемая группа	2 (3,2)	3 (4,8)	11 (17,7)	26 (41,9)	30 (48,4)	41 (66,1)	16 (25,8)	56 (90,3)
Контрольная группа	-	-	15 (18,5)	37 (45,7)	21 (25,9)	16 (19,8)	10 (12,4)	55 (67,9)
<i>p</i>	0,104	0,046	0,906	0,655	0,006	<0,001	0,039	0,002

3.2. Полиморфизмы генов системы гемостаза у пациентов, перенесших венозный тромбоз/ТЭЛА

В группе пациентов, перенесших венозный тромбоз/ТЭЛА, также как и среди пациентов с ИМ, чаще других, в 85% случаев (34/40), встречался полиморфизм 4G/5G ингибитора активатора плазминогена *PAI-1*, являющийся одним из наиболее часто выявляемых полиморфизмов у онкологических больных. В контрольной группе этот ОНП определен у 67,9% пациентов (55/81), разница данного показателя в исследуемой и контрольной группах статистически

достоверна, ($\chi^2=4,025$, $p=0,045$). Среди пациентов исследуемой группы 11 человек (27,5%) являлись носителем генотипа *4G/4G*, сопряжённого со значимым увеличением тромбогенного риска, в контрольной группе данный генотип отмечен у 16 пациентов (19,8%), ($\chi^2=0,927$, $p=0,336$).

Ассоциация с протромботическим состоянием определена в отношении полиморфного маркера *ITGA2 C807T*. В исследуемой группе ОНП С/Т встречался у 60% пациентов (24/40), в группе контроля – в 3 раза реже, в 19,8% случаев (16/81), ($\chi^2=19,6$, $p<0,001$). Гомозиготный по прокоагулянтному аллелю генотип определен в 22,5% наблюдений (9/40) в исследуемой группе и в 6,2% (5/81) - в группе контроля, ($\chi^2 =6,977$, $p=0,009$). Гетерозиготное носительство мутации среди пациентов с тромботическими осложнениями отмечено в 37,5% случаев (15/40), в контрольной - в 13,6% (11/81), разница также статистически достоверна, ($\chi^2=9,081$, $p=0,003$).

У 16 пациентов с тромботическими осложнениями (40%) диагностировано нарушение в гене *FGB* (фибриноген), ассоциированное с дисфибриногенемией и увеличивающее тромбогенный риск. В контрольной группе данный полиморфизм определен в 25,9% (21/81), ($\chi^2=2,499$, $p=0,114$). Носительство гомозиготного варианта мутации в исследуемой группе отмечено в 1 случае (2,5%), в контрольной группе гомозиготы не встречались, ($\chi^2=2,042$, $p=0,154$).

У каждого четвертого пациента (10/40; 25%) с тромбозом отмечена мутация в тромбоцитарном рецепторе фибриногена *ITGB3*, в контрольной группе маркер *T1565C* выявлен в 12,4% случаев (10/81), ($\chi^2=3,108$, $p=0,078$). У 2 больных (5%) с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, мутация была представлена в гомозиготной по неблагоприятному аллелю форме, в контрольной группе гомозиготы не встречались, ($\chi^2=4,118$, $p=0,043$).

Аллель *A* гена *F5*, одна из наиболее значимых и доказанных тромбогенных детерминант, в исследуемой группе определен у 2 пациентов (5%); мутация отмечена только в гетерозиготной форме. В контрольной группе данная мутация не встречалась, ($\chi^2=4,118$, $p=0,043$).

Полиморфный маркер *G20210A* гена *FII* протромбина, кодирующего ключевой белок каскада коагуляции, отмечен в 1 случае (2,5%), у пациента с массивной ТЭЛА и тромбозом глубоких вен обеих нижних конечностей на фоне аденокарциномы лёгкого. Среди пациентов контрольной группы данная мутация не выявлена ни в одном случае, ($\chi^2=2,042$, $p=0,154$).

Наряду с этим, в нашем исследовании не получена достоверная разница в группе больных с тромботическими осложнениями и в контрольной группе в отношении частоты носительства полиморфизмов G/A гена *F7* (коагуляционный фактор VII) и G/T гена *F13* (коагуляционный фактор XIII), ($\chi^2=0,231$, $p=0,631$; $\chi^2=2,197$, $p=0,139$ соответственно).

У всех пациентов с тромботическими осложнениями отмечалось наличие в генотипе 2-4 прокоагулянтных aberrаций, что статистически достоверно отличается от показателей контрольной группы, ($\chi^2=27,357$, $p<0,001$).

Таким образом, определена статистически достоверная разница в частоте носительства полиморфизмов *F5* G/A, *ITGA2* C/T, *ITGB3* T/C, *PAI-1* 4G/5G у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших венозный тромбоз/ТЭЛА, в сравнении с пациентами без сопутствующих ССЗ (Таблица 10).

Таблица 10 - Частота встречаемости ОНП системы гемостаза у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации и перенесенным венозным тромбозом/ТЭЛА, [n (%)]

Группа	<i>F2</i>	<i>F5</i>	<i>F7</i>	<i>F13</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>	<i>PAI-1</i>
Частота гомозиготного носительства мутации								
Исследуемая группа	-	-	-	3 (7,5)	1 (2,5)	9 (22,5)	2 (5)	11 (27,5)
Контрольная группа	-	-	1 (1,2)	3 (3,7)	-	5 (6,2)	-	16 (19,8)
<i>p</i>	-	-	0,481	0,366	0,154	0,009	0,043	0,336

Продолжение таблицы 10

Группа	<i>F2</i>	<i>F5</i>	<i>F7</i>	<i>F13</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>	<i>PAI-1</i>
Частота гетерозиготного носительства мутации								
Исследуемая группа	1 (2,5)	2 (5)	6 (15)	21 (52,5)	15 (37,5)	15 (37,5)	8 (20)	23 (57,5)
Контрольная группа	-	-	14 (17,3)	34 (42)	21 (25,9)	11 (13,6)	10 (12,4)	39 (48,1)
<i>p</i>	0,154	0,043	0,751	0,275	0,191	0,003	0,266	0,333
Общая частота носительства полиморфизмов								
Исследуемая группа	1 (2,5)	2 (5)	6 (15)	24 (60)	16 (40)	24 (60)	10 (25)	34 (85)
Контрольная группа	-	-	15 (18,5)	37 (45,7)	21 (25,9)	16 (19,8)	10 (12,4)	55 (67,9)
<i>p</i>	0,154	0,043	0,631	0,139	0,114	<0,001	0,078	0,045

3.3. Полиморфизмы генов системы гемостаза у пациентов, перенесших ишемический инсульт

В данной группе больных, достоверная разница в частоте носительства мутаций генов, ассоциированных с тромбофилией, в исследуемой и контрольной группах отмечена в отношении полиморфизма С/Т гена *ITGA2*. Среди пациентов с перенесенным ишемическим инсультом данная мутация отмечена более, чем у половины исследуемых, в 62,5% (15/24), в контрольной группе - только в 19,8% (16/81), ($\chi^2=16,259$, $p<0,001$). Обладатели гомозиготного по неблагоприятному аллелю генотипа встречались в исследуемой группе в 6 раз чаще относительно группы пациентов без ССЗ, в 37,5% (9/24) и в 6,2% (5/81) соответственно, ($\chi^2=15,724$, $p<0,001$).

Мутация Лейдена, наиболее часто ассоциирующаяся с инсультами коагулопатия, в нашем исследовании отмечена в 4,2% (1/24). В контрольной группе мутация в гене *F5* не встречалась, ($\chi^2=3,407$, $p=0,065$).

Носители полиморфизма G/A протромбина *FII* склонны к более высокому, чем в общей популяции, риску артериального тромбоза. В нашем исследовании среди пациентов, перенесших ОНМК, частота встречаемости гетерозиготной мутации в гене *F2* достигла 8,3% (2/24), тогда как в контрольной группе данная генетическая aberrация не отмечена ни в одном случае, ($\chi^2=6,881$, $p=0,009$). Гомозиготы не встречались ни в одной из групп.

У обладателей аллеля *A* гена *FGB* отмечается патологически высокое содержание фибриногена в плазме, что может определять развитие артериального тромбоза. Среди больных с опухолями торакоабдоминальной локализации полиморфизм G/A отмечался в 1,6 раза чаще (10/24; 41,7%) в случае перенесенного ОНМК, чем у больных без сопутствующих ССЗ (21/81; 25,9%), ($\chi^2=2,205$, $p=0,138$). Носительство генотипа *AA*, связанное с высоким риском поражения крупных сосудов и развитием обширных инфарктов головного мозга, отмечено у 1 пациента (4,2%) в исследуемой группе, в контрольной группе гомозиготы не выявлены, ($\chi^2=3,407$, $p=0,065$).

У пациентов с ОНМК, также как и у больных, перенесших тромбозы/ТЭЛА и ИМ, наиболее часто и встречался полиморфизм 4G/5G гена *PAI-1*, в 70,8% (17/24). В группе пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии этот показатель составил 67,9% (55/81), ($\chi^2=0,074$, $p=0,786$). Гомозиготное носительство аллеля *4G* в исследуемой группе отмечено в 20,8% случаев (5/24), в контрольной - в 19,8% (16/81), ($\chi^2=0,014$, $p=0,908$).

Полиморфизм T/C гена *ITGB3* более чем в 2 раза чаще отмечался у пациентов с нарушением мозгового кровообращения по сравнению с больными в контрольной группе, в 29,2% (7/24) и в 12,4% (10/81) соответственно, ($\chi^2=3,861$, $p=0,05$). В гомозиготной форме носительство данной мутации не выявлено ни в исследуемой, ни в контрольной группе.

Полиморфизм G/T гена *F13* в группе пациентов с ОНМК встречался в 29,2% (7/24), что в 1,5 раза реже, чем в группе пациентов без сердечно-сосудистой патологии (37/81; 45,7%), ($\chi^2=2,074$, $p=0,150$). Гомозиготы в исследуемой группе составили 4,2% (1/24), в контрольной - 3,7% (3/81), ($\chi^2=0,011$, $p=0,918$).

Наряду с этим, мы также не отметили различия в частоте встречаемости у пациентов в исследуемой и контрольной группах полиморфизма G/A гена *F7*, ($\chi^2=0,043$, $p=0,837$).

В группе пациентов с перенесенным ОНМК в 91,7% случаев (22/24) наблюдался синергизм факторов тромбоза, и только в 8,3% (2/24) выявлено носительство одной мутации в исследуемых генах, что статистически достоверно отличается от результатов контрольной группы, ($\chi^2 =11,685$, $p<0,001$).

Таким образом, по результатам генотипирования определена статистически достоверная разница в частоте носительства полиморфизмов G/A гена *F2*, C/T гена *ITGA2* и T/C гена *ITGB3* у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с онкологическими больными без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (Таблица 11).

Таблица 11 - Частота встречаемости ОНП системы гемостаза у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации и перенесенным ОНМК, [n (%)]

Группа	<i>F2</i>	<i>F5</i>	<i>F7</i>	<i>F13</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>	<i>PAI-1</i>
Частота гомозиготного носительства мутации								
Исследуемая группа	-	-	-	1 (4,2)	1 (4,2)	9 (37,5)	-	5 (20,8)
Контрольная группа	-	-	1 (1,2)	3 (3,7)	-	5 (6,2)	-	16 (19,8)
<i>p</i>	-	-	0,585	0,918	0,065	<0,001	-	0,908
Частота гетерозиготного носительства мутации								
Исследуемая группа	2 (8,3)	1 (4,2)	4 (16,7)	6 (25)	9 (37,5)	6 (25)	7 (29,2)	12 (50)
Контрольная группа	-	-	14 (17,3)	34 (42)	21 (25,9)	11 (13,6)	10 (12,4)	39 (48,1)
<i>p</i>	0,009	0,065	0,944	0,133	0,271	0,183	0,05	0,874

Группа	<i>F2</i>	<i>F5</i>	<i>F7</i>	<i>F13</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>	<i>PAI-1</i>
Общая частота носительства полиморфизмов								
Исследуемая группа	2 (8,3)	1 (4,2)	4 (16,7)	7 (29,2)	10 (41,7)	15 (62,5)	7 (29,2)	17 (70,8)
Контрольная группа	-	-	15 (18,5)	37 (45,7)	21 (25,9)	16 (19,8)	10 (12,4)	55 (67,9)
<i>p</i>	0,009	0,065	0,837	0,150	0,138	<0,001	0,05	0,786

3.4. Полиморфизмы генов системы гемостаза у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в семейном анамнезе

Пациенты с ССЗ в семейном анамнезе, также как и больные с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, чаще всего (29/33; 87,9%) являлись носителями ОНП 4G/5G гена *PAI-1*. Отмечена статистически достоверная разница в носительстве данного полиморфизма в группе больных с сердечно-сосудистой патологией в семье по сравнению с показателями в контрольной группе (55/81; 67,9%), ($\chi^2=4,826$, $p=0,029$). Носители генотипа 4G/4G в исследуемой группе составили 33,3% (11/33), в контрольной - 19,8% (16/81), ($\chi^2=2,392$, $p=0,122$).

Среди пациентов с ССЗ в семейном анамнезе примечателен факт носительства полиморфизма G/A гена *F2*, в отношении которого доказана значимая взаимосвязь с развитием как венозных, так и артериальных тромбозов. В гетерозиготной форме это генетическое нарушение встречалось даже чаще, чем в группах больных с перенесенными ССЗ и отмечено практически у каждого десятого пациента, в 9,1% (3/33). В контрольной группе данная мутация не встречалась, ($\chi^2=7,563$, $p=0,006$).

Частота носительства мутации фактора V Лейдена, главной генетической детерминанты тромботического риска, у данной категории пациентов составила 6,1% (2/33), что также выше, чем у пациентов с ИМ, ОНМК, венозными

тромбозами. В контрольной группе эта генетическая aberrация не отмечена, ($\chi^2=4,997$, $p=0,026$).

ОНП G/A гена *F7* в исследуемой группе выявлен в 21,2% (7/33), среди пациентов контрольной группы - в 18,5% (15/81), ($\chi^2=0,109$, $p=0,742$). В гомозиготной форме мутация среди пациентов с ССЗ в семейном анамнезе не отмечена, в контрольной группе - у 1 пациента (1,2%), ($\chi^2=0,411$, $p=0,522$).

Полиморфизм G/T гена *F13* в исследуемой группе определён у 8 пациентов (24,2%), в контрольной группе - в 37 случаях (45,7%), ($\chi^2=4,510$, $p=0,034$). Группа пациентов с ССЗ в семейном анамнезе - единственная группа в нашем исследовании, показатели которой по данному гену статистически достоверно отличались от результатов контрольной группы. В гомозиготной форме данная мутация в исследуемой группе не встречалась, в контрольной - определена в 3,7% случаев (3/81), ($\chi^2=1,255$, $p=0,263$).

Интересен тот факт, что среди пациентов контрольной группы носители гетерозиготного генотипа GA гена *FGB*, встречались даже чаще, чем среди пациентов с отягощённым семейным анамнезом по ССЗ, 25,9% (21/81) и 9,1% (3/33) соответственно. Общая частота мутаций в данном гене также была выше в группе контроля, 25,9% случаев (21/81) к 15,6% (5/33) - в исследуемой, ($\chi^2=1,546$, $p=0,214$). Гомозиготный вариант мутации зафиксирован в 6,1% (2/33) в исследуемой группе, в контрольной - данное нарушение не встречалось, ($\chi^2=4,997$, $p=0,026$).

ОНП C/T в гене *ITGA2* в группе больных с отягощённым сердечно-сосудистом анамнезом зафиксирован в 36,4% случаев (12/33), тогда как в контрольной - почти в 2 раза реже, в 19,8% (16/81), ($\chi^2=3,492$, $p=0,062$). Обладатели гомозиготного по прокоагулянтному аллелю генотипа в данной группе встречались в 3 раза чаще, 18,2% (6/33), чем в контрольной группе (5/81; 6,2%), ($\chi^2=3,879$, $p=0,049$).

Полиморфизм T/C в гене *ITGB3* в исследуемой группе определен в 18,2% случаев (6/33), в контрольной - в 12,4% (10/81), ($\chi^2=0,662$, $p=0,416$). Гомозиготная

форма отмечена в исследуемой группе в 3% случаев (1/33), в контрольной группе мутация не встречалась, ($\chi^2=2,476$, $p=0,116$).

В группе больных с отягощённым по ССЗ семейным анамнезом в 24 случаях (72,7%) определено носительство нескольких генетических прокоагулянтных факторов и у 9 пациентов (27,3%) выявлено носительство одной мутации в исследуемых генах. В контрольной группе у половины пациентов отмечалось носительство двух и более протромботических факторов (43/81), ($\chi^2=3,733$, $p=0,054$), разница в группах статистически не достоверна.

Таким образом, выявлена статистически достоверная разница в частоте носительства ОНП G/A гена *F2*, G/A гена *F5*, 4G/5G гена *PAI-1*, G/T гена *F13*, а также гомозиготного варианта мутаций в генах *FGB* и *ITGA2* у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации, в семейном анамнезе которых прослежены ССЗ, по сравнению с больными без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в том числе в семейном анамнезе (Таблица 12).

Таблица 12 - Частота встречаемости ОНП системы гемостаза у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации и сердечно-сосудистой патологией в семейном анамнезе, [n (%)]

Группа	<i>F2</i>	<i>F5</i>	<i>F7</i>	<i>F13</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>	<i>PAI-1</i>
Частота гомозиготного носительства мутации								
Исследуемая группа	-	-	-	-	2 (6,1)	6 (18,2)	1 (3,0)	11 (33,3)
Контрольная группа	-	-	1 (1,2)	3 (3,7)	-	5 (6,2)	-	16 (19,8)
<i>p</i>	-	-	0,522	0,263	0,026	0,049	0,116	0,122
Частота гетерозиготного носительства мутации								
Исследуемая группа	3 (9,1)	2 (6,1)	7 (21,2)	8 (24,2)	3 (9,1)	6 (18,2)	5 (15,2)	18 (54,6)
Контрольная группа	-	-	14 (17,3)	34 (42)	21 (25,9)	11 (13,6)	10 (12,4)	39 (48,1)
<i>p</i>	0,006	0,026	0,624	0,076	0,046	0,532	0,688	0,536

Группа	<i>F2</i>	<i>F5</i>	<i>F7</i>	<i>F13</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>	<i>PAI-1</i>
Общая частота носительства полиморфизмов								
Исследуемая группа	3 (9,1)	2 (6,1)	7 (21,2)	8 (24,2)	5 (15,6)	12 (36,4)	6 (18,2)	29 (87,9)
Контрольная группа	-	-	15 (18,5)	37 (45,7)	21 (25,9)	16 (19,8)	10 (12,4)	55 (67,9)
<i>p</i>	0,006	0,026	0,742	0,034	0,214	0,062	0,416	0,029

3.5. Частота носительства полиморфизмов генов системы гемостаза в зависимости от онкологического диагноза у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

При оценке частоты встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза статистически достоверная разница в носительстве полиморфизма G/A гена *F2* в сравнении с пациентами контрольной группы, у которых ни разу не отмечена данная мутация, получена в группе больных раком лёгкого (3/47; 6,5%), ($\chi^2=5,294$, $p=0,022$) и у пациентов с заболеванием пищевода (1/18; 5,6%), ($\chi^2=4,546$, $p=0,033$), и разница не достигла статистической значимости в отношении группы больных раком желудка (2,3%; 1/44), ($\chi^2=1,856$, $p=0,174$).

Наибольшая частота носительства ОНП G/A гена *F5* выявлена среди пациентов с опухолями пищевода (11,1%; 2/18), что в 2,5 раза чаще, чем при раке лёгкого (4,3%; 2/47) и почти в 5 раз чаще, чем у пациентов с диагнозом рак желудка (2,3%; 1/44), и в сравнении с группой контроля (0/81) разница статистически достоверна, ($\chi^2=9,186$, $p=0,003$). Показатели по данной мутации у пациентов с заболеванием лёгкого и желудка, перенесших ИМ, ОНМК, венозный тромбоз/ТЭЛА статистически незначимо отличались от результатов группы контроля, ($\chi^2=3,502$, $p=0,062$; $\chi^2=1,856$, $p=0,174$ соответственно).

Нарушение в гене *FGB* отмечено у каждого второго больного раком лёгкого (46,8%; 22/47), из них почти в 8,5% случаев (4/47) - в гомозиготной по мутантному аллелю А форме, в сравнении с показателями контрольной группы

разница статистически достоверна в обоих случаях, ($\chi^2=5,814$, $p=0,016$; $\chi^2=7,116$, $p=0,008$ соответственно). В группе пациентов с заболеванием желудка частота носительства данной мутации выявлена в 40,9% случаев (18/44), из них у 2 человек (4,5%) - в гомозиготной форме. Эти результаты не достигли статистически достоверной разницы в сравнении с пациентами контрольной группы, ($\chi^2=2,982$, $p=0,085$; $\chi^2=3,742$, $p=0,054$ соответственно). У пациентов с заболеванием пищевода мутация в гене *FGB* определена в 33,3% (6/18), ($\chi^2=0,407$, $p=0,524$); 1 пациент (5,6%) являлся носителем гомозиготного генотипа AA, ($\chi^2=4,546$, $p=0,033$).

Ассоциация носительства полиморфного маркера *C807T* гена *ITGA2* с развитием тяжёлых ССЗ выявлена у пациентов со всеми онкологическими нозологиями. Так, среди больных раком лёгкого с сопутствующими ССЗ носительство данной мутации составило 66% (31/47), ($\chi^2=27,326$, $p<0,001$); 13 пациентов (27,7%) являлись гомозиготами по прокоагулянтному аллелю, ($\chi^2=11,362$, $p<0,001$), 18 больных (38,3%) - гетерозиготами, ($\chi^2=10,370$, $p=0,002$). Среди больных раком желудка мутация в гене *ITGA2* отмечена в 72,7% (32/44), ($\chi^2=33,826$, $p<0,001$), в гомозиготной форме - у 9 пациентов (20,5%), ($\chi^2=5,847$, $p=0,016$), в гетерозиготной - у 23 человек (52,2%), ($\chi^2=21,557$, $p<0,001$). У пациентов с заболеванием пищевода ОНП С/Т выявлен в 44,4% случаев (8/18), ($\chi^2=4,889$, $p=0,028$). В гомозиготной форме мутация отмечена у 3 больных (16,7%), в гетерозиготной - в 5 случаях (27,7%), ($\chi^2=2,183$, $p=0,140$; $\chi^2=2,191$, $p=0,139$ соответственно).

Полиморфизм Т/С гена *ITGB3* зафиксирован у трети больных с опухолями желудка (14/44; 31,8%), ($\chi^2=6,969$, $p=0,009$). Интересен и тот факт, что в данной группе пациентов мутация в гетерозиготной форме встречалась чаще, чем в контрольной группе более, чем в 2 раза - в 29,5% (13/44), ($\chi^2=5,618$, $p=0,018$); в гомозиготной форме ОНП Т/С отмечен у одного пациента (2,3%), ($\chi^2=1,856$, $p=0,174$). У больных с диагнозом рак лёгкого нарушение в гене *ITGB3* отмечено в 23,4% случаях (11/47) и только в гетерозиготной форме, ($\chi^2=2,652$, $p=0,104$), при

раке пищевода - в 27,7% (5/18), ($\chi^2=2,728$, $p=0,099$), из них у 1 (5,6%) - в гомозиготном по мутантному аллелю варианте, ($\chi^2=4,546$, $p=0,033$).

Практически у каждого пациента (93,6%; 44/47) с заболеванием лёгкого и сопутствующим ССЗ, определена мутация в гене *PAI-1*, ($\chi^2=11,224$, $p<0,001$); гомозиготное носительство выявлено в 31,9% случаев (15/47), ($\chi^2=2,397$, $p=0,122$). В группе пациентов с опухолями желудка полиморфизм 4G/5G диагностирован у 39 больных, что составило 88,6%, ($\chi^2=6,573$, $p=0,011$), из них гомозиготами являлись 11 человек (25%), ($\chi^2=0,464$, $p=0,496$). У пациентов с заболеванием пищевода мутация в гене *PAI-1* отмечена в 77,7% случаев (14/18), ($\chi^2=0,680$, $p=0,410$), в гомозиготной форме – в 22,2% (4/18), ($\chi^2=0,056$, $p=0,814$).

При оценке частоты полиморфных вариантов генов *F7* и *F13* достоверная разница в сравнении с контрольной группой пациентов не получена ни в одной из групп: у пациентов с заболеванием лёгкого - $\chi^2=0,008$, $p=0,930$; $\chi^2=0,118$, $p=0,732$ соответственно, с диагнозом рак желудка - $\chi^2=0,134$, $p=0,715$; $\chi^2=0,263$, $p=0,608$ соответственно, с заболеванием пищевода - $\chi^2=0,568$, $p=0,451$; $\chi^2=0,914$, $p=0,340$ соответственно.

Таким образом, у онкологических пациентов с сопутствующими ССЗ в сравнении с онкопациентами без сердечно-сосудистой патологии выявлена статистически достоверная разница в частоте носительства полиморфизмов генов системы гемостаза в зависимости от локализации злокачественной опухоли: у больных с диагнозом рак лёгкого - G/A гена *F2*, C/T гена *ITGA2*, G/A гена *FGB*, 4G/5G гена *PAI-1*, у пациентов с заболеванием желудка - C/T гена *ITGA2*, T/C гена *ITGB3*, 4G/5G гена *PAI-1*, у пациентов с диагнозом рак пищевода - G/A гена *F2*, G/A гена *F5*, C/T гена *ITGA2*, а также гомозиготные прокоагулянтные варианты в генах *FGB* и *ITGB3* (Таблица 13).

Таблица 13 - Частота носительства полиморфизмов системы гемостаза у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от локализации опухоли, [n (%)]

Группа	<i>F2</i>	<i>F5</i>	<i>F7</i>	<i>F13</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>	<i>PAI-1</i>
Частота гомозиготного носительства мутации								
Рак лёгкого	-	-	1 (2,1)	1 (2,1)	4 (8,5)	13 (27,7)	-	15 (31,9)
<i>p</i>	-	-	0,695	0,622	0,008	<0,001	-	0,122
Рак желудка	-	-	-	2 (4,5)	2 (4,5)	9 (20,5)	1 (2,3)	11 (25,0)
<i>p</i>	-	-	0,460	0,819	0,054	0,016	0,174	0,496
Рак пищевода	-	-	-	1 (5,6)	1 (5,6)	3 (16,7)	1 (5,6)	4 (22,2)
<i>p</i>	-	-	0,636	0,719	0,033	0,140	0,033	0,814
Контрольная группа	-	-	1 (1,2)	3 (3,7)	-	5 (6,2)	-	16 (19,8)
Частота гетерозиготного носительства мутации								
Рак лёгкого	3 (6,4)	2 (4,3)	8 (17)	19 (40,5)	18 (38,3)	18 (38,3)	11 (23,4)	29 (61,7)
<i>p</i>	0,022	0,062	0,970	0,864	0,143	0,002	0,104	0,139
Рак желудка	1 (2,3)	1 (2,3)	7 (15,9)	16 (36,4)	16 (36,4)	23 (52,2)	13 (29,5)	28 (63,6)
<i>p</i>	0,174	0,174	0,845	0,541	0,223	<0,001	0,018	0,098
Рак пищевода	1 (5,6)	2 (11,1)	2 (11,1)	5 (27,8)	5 (27,8)	5 (27,7)	4 (22,1)	10 (55,5)
<i>p</i>	0,033	0,003	0,520	0,265	0,872	0,139	0,277	0,570
Контрольная группа	-	-	14 (17,3)	34 (42)	21 (25,9)	11 (13,6)	10 (12,4)	39 (48,1)

Продолжение таблицы 13

Группа	<i>F2</i>	<i>F5</i>	<i>F7</i>	<i>F13</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>	<i>PAI-1</i>
Общая частота носительства полиморфизмов								
Рак лёгкого	3 (6,4)	2 (4,3)	9 (19,1)	20 (42,6)	22 (46,8)	31 (66,0)	11 (23,4)	44 (93,6)
<i>p</i>	0,022	0,062	0,930	0,732	0,016	<0,001	0,104	<0,001
Рак желудка	1 (2,3)	1 (2,3)	7 (15,9)	18 (40,9)	18 (40,9)	32 (72,7)	14 (31,8)	39 (88,6)
<i>p</i>	0,174	0,174	0,715	0,608	0,085	<0,001	0,009	0,011
Рак пищевода	1 (5,6)	2 (11,1)	2 (11,1)	6 (33,3)	6 (33,3)	8 (44,4)	5 (27,7)	14 (77,7)
<i>p</i>	0,033	0,003	0,451	0,340	0,524	0,028	0,099	0,410
Контрольная группа	-	-	15 (18,5)	37 (45,7)	21 (25,9)	16 (19,8)	10 (12,4)	55 (67,9)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних лет мировая медицинская общественность всё чаще обращает свое внимание на такую многообещающую тенденцию как персонифицированное лечение самой разнообразной патологии, в основе которого лежит в том числе и оценка генетических показателей потенциального пациента. Данные современной зарубежной и российской литературы явились причиной, убеждающей нас в необходимости изучения вопроса мутаций в генах системы гемостаза у пациентов с онкологическим диагнозом, которые значительно чаще других групп больных страдают тромботическими осложнениями. Не исключая традиционные факторы тромбогенного риска, в этой работе осуществлена попытка оценки роли генотипа в развитии как венозного, так и артериального тромбоза у онкологических больных, многим из которых проводится многоэтапное специализированное лечение, сопряжённое с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений, нередко фатальных.

По результатам выполненного методом ПЦР в реальном времени молекулярно-генетического исследования проведён анализ частоты носительства мутантных аллелей в 8 генах (*F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*) свёртывающей системы крови у 223 пациентов, которым выполнялось радикальное хирургическое лечение по поводу рака лёгкого, желудка и пищевода в 2018-2019 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Принципиальной особенностью больных, включённых в исследуемую группу (n=109), было наличие сердечно-сосудистой патологии в анамнезе и/или на момент нахождения в онкологическом стационаре. Кроме того, отдельную группу пациентов (n=33) составили больные без ССЗ, но вместе с этим отмечавшие ОНМК, ИМ, венозный тромбоз/ТЭЛА в семейном анамнезе, что также допускает возможность носительства мутаций этими пациентами с учётом типа наследования. Пациенты без ССЗ, в том числе в семейном анамнезе, были выбраны в качестве группы контроля (n=81). Всем больным проведён

обязательный объём диагностических исследований, который включал в себя клинические, инструментальные, морфологические, лабораторные, статистические методы. Полученные данные обработаны стандартным пакетом STATISTIKA 10. Оценка статистической достоверности различий полученных результатов проведена по критерию χ^2 Пирсона.

В исследовании преобладали больные раком легкого (42,2%) и желудка (40,4%), пациенты с заболеванием пищевода составили 17,4%. Наибольшее число пациентов (51,1%) относилось к возрастной группе 60-69 лет, 24,7% - 70-79 лет, 18,8% - 50-59 лет, 3,1% - 80-89 лет, 1,3% - 40-49 лет, 0,9% - 30-39 лет. В исследуемой группе подгруппу с ИМ составили 62 больных. В 96,8% случаев (60/62) ИМ был зафиксирован в анамнезе, в раннем послеоперационном периоде инфаркт диагностирован в 3,2% (2/62). В подгруппу с послеоперационным венозным тромбозом/ТЭЛА было включено 40 пациентов: 70% (28/40) - с тромбозом периферических вен, 12,5% (5/40) - с ТЭЛА, 17,5% (7/40) - с венозным тромбозом и ТЭЛА одновременно. Подгруппу с ишемическим инсультом составили 24 пациента: в послеоперационном периоде ОНМК диагностировано в 4,2% (1/24), в 95,8% (23/24) ишемический инсульт отмечен в анамнезе. Среди пациентов, перенесших ИМ, ишемический инсульт, ТЭЛА в послеоперационном периоде, летальность составила 66,7%.

В исследуемой группе у пациентов с заболеванием лёгкого в 59,6% случаев отмечался центральный рак, в 40,4% - периферический; в 80,8% случаев опухоль была представлена плоскоклеточным раком, в 19,2% - аденокарциномой. Всем пациентам было проведено радикальное хирургическое лечение: лобэктомия - в 87,2% случаев, нижняя билобэктомия - в 2,1%, пневмоэктомия - в 10,6%. Кроме того, в 19,1% была проведена неoadьювантная химиотерапия. Среди пациентов с диагнозом рак желудка в исследуемой группе во всех случаях диагностирована аденокарцинома. Первичная опухоль желудка локализовалась: в антральном отделе - в 36,4% случаев, в теле желудка - в 31,8%, в кардиальном отделе с переходом на тело - в 22,7%, в кардиальном отделе с переходом на абдоминальный отдел пищевода - в 9,1%. ДСРЖ выполнена - в 31,8% случаях,

ДСРЖ с резекцией брыжейки поперечно-ободочной кишки - в 2,3%, ПСРЖ с резекцией пищевода - в 9,1%, ГЭ - в 54,5%, расширенная комбинированная чресбрюшинная ГЭ с резекцией брыжейки толстой кишки - в 2,3%. Неoadьювантная ПХТ проведена в 84,1% случаев. У больных раком пищевода пациентов и сопутствующими ССЗ в 100% случаев была установлена плоскоклеточная форма рака. В 16,7% опухоль локализовалась в средне-грудном отделе пищевода, в 16,7% - в средне- и ниже-грудном, в 38,9% - в ниже-грудном, в 27,7% - в нижегрудном с распространением на кардиоэзофагеальный переход. Всем пациентам была выполнена субтотальная резекция пищевода с пластикой широким желудочным стеблем. В 77,8% случаев в неoadьювантном режиме было проведено ХЛЛ (схема ТР еженедельно, РОД 2 Гр. ежедневно до СОД 44 Гр.). В 100% случаев неoadьювантного ХЛЛ определён патоморфоз опухоли II-IV степени.

В группе больных с отягощённым по ССЗ анамнезом у пациентов с заболеванием лёгкого в 53,8% случаях отмечался центральный рак, в 46,2% - периферический. Лобэктомия выполнена - в 92,3%, пневмонэктомия - в 7,7%. В 23,1% случаях была проведена неoadьювантная химиотерапия. В 69,2% случаях опухоль была представлена плоскоклеточным раком, в 30,8% - аденокарциномой. Среди пациентов с заболеванием желудка в данной группе опухоль локализовалась: в теле желудка - в 36,4% случаев, в антральном отделе - в 36,4%, в кардиальном отделе с переходом на тело - в 18,2%, в кардиальном отделе с переходом на пищевод - в 9,1%. Хирургическое лечение в объёме ДСРЖ выполнено в 27,3% случаев, ПСРЖ - в 9,1%, ГЭ - в 63,6%. В 90,9% случаев на предоперационном этапе проведен I-й этап периоперационной ПХТ. Во всех случаях опухоль была представлена аденокарциномой. В данной группе среди пациентов с диагнозом рак пищевода в 88,9% выполнена операция типа Льюиса, в 11,1% - субтотальная резекция пищевода с проксимальной резекцией желудка. В 66,7% случаев опухоль локализовалась в среднегрудном отделе пищевода, в 11,1% - в средне- и нижегрудном, в 11,1% - в нижегрудном, в 11,1% - в нижегрудном с распространением на проксимальную часть желудка. В 100%

случаев на предоперационном этапе было проведено ХЛЛ. В 100% случаев опухоль представлена плоскоклеточным раком, определен патоморфоз опухоли II-IV степени.

В контрольной группе среди пациентов с заболеванием лёгкого в 55,9% случаев отмечался центральный рак лёгкого, в 44,1% - периферический. В 85,3% случаев выполнена лобэктомия, в 2,9% - нижняя билобэктомия, в 11,8% - пневмонэктомия. В 35,3% случаях проведена неoadъювантная ПХТ. В 67,6% случаях опухоль была представлена плоскоклеточным раком, в 32,4% - аденокарциномой. Среди пациентов с заболеванием желудка в группе контроля локализация первичной опухоли определена: в теле желудка - в 34,3%, в антральном отделе - в 28,6%, в кардиальном отделе с переходом на тело - в 31,4, в кардиальном отделе с переходом на пищевод - в 5,7%. ГЭ выполнена - в 71,4% случаев, ДСРЖ - в 22,9%, ПСРЖ с резекцией пищевода - в 5,7%. В 88,6% случаев была проведена неoadъювантная ПХТ. По данным гистологического исследования, в 94,3% случаев опухоль была представлена аденокарциномой, в 2,9% - плоскоклеточным раком, в 2,9% - недифференцированным раком. Среди пациентов с заболеванием пищевода в 58,3% опухоль локализовалась в средне-грудном отделе, в 41,7 - в ниже-грудном. В 91,6% случаях в неoadъювантном режиме проведено ХЛЛ. В 91,6% была выполнена субтотальная резекция пищевода с пластикой широким желудочным стеблем и в 8,4% - торакоскопическая операция McKeown. В 100% опухоль была представлена плоскоклеточным раком. Во всех случаях неoadъювантного ХЛЛ определён патоморфоз опухоли II-IV степени.

В ходе оценки частоты носительства полиморфных вариантов генов системы гемостаза у оперированных больных с опухолями торакоабдоминальной локализации (n=223) наиболее часто отмечен полиморфный маркер 4G(-675)5G в гене *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена) – в 81,2% случаев. Распространенность генотипа 4G/4G, обладающего более высоким тромбогенным потенциалом, чем 5G/4G, в европейской популяции составляет от 5-8 до 32-38% [95]. В нашем исследовании каждый четвертый пациент (25,6%) являлся

носителем генотипа, гомозиготного по аллелю *4G*. Почти у половины больных (44,4%) выявлен ОНП С/Т гена *ITGA2*. В 27,8% случаев зафиксировано гетерозиготное носительство данной мутации, в 16,6% случаев установлен гомозиготный генотип по неблагоприятному аллелю *T*. Генетические aberrации, ассоциированные с пониженным риском развития тромботических состояний, отмечены: в гене *F13* – в 39,9% случаев (гомозиготы по мутантному аллелю составили 3,1%), в гене *F7* - в 17,9% (в 0,9% случаев мутация представлена в гомозиготной форме). У трети пациентов (32,2%) диагностирован полиморфизм G/A гена *FGB*, среди них 4% больных являлись гомозиготами по прокоагулянтному аллелю *A*. В 20,6% случаев отмечена мутация еще в одном гене-кандидате тромбофилии - тромбоцитарном рецепторе фибриногена *ITGB3*; в 1,3% выявлена гомозиготная форма данной мутации. Структурные нарушения в коагуляционном факторе II протромбине *F2* наблюдались у 8 пациентов (3,5%), тогда как частота носительства полиморфизма G/A гена *F2* среди европейцев общепопуляционно составляет 3% [31]. Минорный аллель *A* в гене *F5*, определяемый в мировой литературе как наиболее значимая детерминанта тромботических осложнений, выявлен в 3,1%; в европейской популяции Лейденская мутации V фактора свертывания крови - наиболее частая генетическая причина тромбофилии и встречается в 4 - 6% случаев [120]. Мутация в генах *F2* и факторе Лейдена встречалась только в гетерозиготной форме.

Ассоциация с ИМ прослежена в отношении полиморфных маркеров генов: *F5* (коагуляционный фактор V), *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена), *FGB* (фибриноген), *ITGA2* (интегрин-альфа 2) и *ITGB3* (тромбоцитарный рецептор фибриногена).

ОНП 4G/5G ингибитора активатора плазминогена *PAI-1* - наиболее часто встречающаяся мутация в данной группе больных (90,3%), что соответствует литературным данным [100]. Разница в частоте носительства данного ОНП пациентами с ИМ относительно группы контроля достоверна, ($\chi^2=10,16$, $p=0,002$). Кроме того, генотип *4G/4G* определён как независимая компонента среди

факторов риска тромбоза коронарных артерий [98]. В нашем исследовании ассоциация гомозиготного генотипа $4G/4G$ с ИМ достигла статистической значимости, ($\chi^2=4,45$, $p=0,035$).

Некоторые авторы рассматривают повышение плазматического уровня фибриногена как независимый фактор риска ишемии миокарда [41, 80, 85], а мутантный аллель A - как непосредственный маркер высокого риска ОКС и ИМ [85]. В проведенном исследовании частота носительства полиморфизма G/A гена FGB у пациентов, перенесших ИМ, достоверно выше относительно контрольной группы, ($\chi^2=7,72$, $p=0,006$). Кроме того, отмечено десятикратное увеличение риска развития ИМ при гомозиготном носительстве $mt FGB$, ($\chi^2=8,18$, $p=0,005$).

Полиморфный маркер $T1565C$ тромбоцитарного рецептора фибриногена $ITGB3$ ассоциирован с морфологическими изменениями атеросклеротических бляшек и высоким риском ИМпСТ [68]. В проведенном исследовании у пациентов с ИМ достоверно значимая разница в сравнении с показателями контрольной группы отмечена в отношении гетерозиготного варианта мутации, ($\chi^2=4,28$, $p=0,039$).

Аллель T гена $ITGA2$ коррелирует с повышением адгезии тромбоцитов. Среди пациентов с онкологическими заболеваниями, перенесшими ИМ, носительство как гомо-, так и гетерозиготного варианта, а также общая частота встречаемости данной мутации отмечены достоверно чаще, в сравнении с онкопациентами без ССЗ, ($\chi^2=9,48$, $p=0,003$; $\chi^2=14,72$, $p<0,001$; $\chi^2=31,51$, $p<0,001$ соответственно).

Частота носительства полиморфизмов G/A гена $F5$ и G/A гена $F2$, доказанных генетических факторов повышенного риска артериального тромбоза [81, 133], составила 4,8% и 3,2% соответственно, но ассоциация протромботического полиморфизма с перфузией миокарда достигла статистической значимости только в отношении гена $F5$ (фактора Лейдена), ($\chi^2=4,0$, $p=0,046$).

Эффект ОНП генов *F7* и *F13* оказался неочевидным в отношении онкологических пациентов с перенесенным ИМ, ($\chi^2=0,014$, $p=0,906$; $\chi^2=0,2$, $p=0,655$ соответственно).

Исходя из полученных результатов исследования, можно заключить, что такие варианты генотипов, как *GA* гена *F5*, *AA* гена *FGB*, *CT* и *TT* гена *ITGA2*, *TC* гена *ITGB3*, *4G/4G* гена *PAI-1*, могут являться наследственными предикторами высокого риска ИМ.

Анализ результатов диагностики показал ассоциацию тромбоза артерий головного мозга с мутацией в генах *F2*, *ITGA2*, *ITGB3*.

Среди пациентов, перенесших инсульт, каждый двенадцатый являлся носителем полиморфизма G/A гена *FII*. Генотип *GA* гена *FII* протромбина, пятикратно увеличивает риск развития ОНМК [43]. В нашем исследовании частота носительства данного нарушения достигла 8,3%, ($\chi^2=6,881$, $p=0,009$).

Как указывалось выше, полиморфный маркер *C807T* гена *ITGA2* ассоциирован с высокой адгезивной активностью тромбоцитов [75]. По результатам исследования частота носительства гомозиготного по аллелю *T* генотипа и общая суммарная частота встречаемости структурных нарушений в гене *ITGA2* достоверно выше у онкологических больных, перенесших ОНМК, чем у пациентов без ССЗ, ($\chi^2=15,724$, $p<0,001$; $\chi^2=16,259$, $p<0,001$ соответственно).

Согласно данным литературы, полиморфный маркер *T1565C* гена *ITGB3* ассоциирован с повышенным риском тромбоза сосудов головного мозга и развитием инсульта [33, 119]. В проведенном исследовании среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, достоверно чаще выявлены лица с гетерозиготным генотипом *TC*, чем в контрольной группе, ($\chi^2=3,861$, $p=0,05$).

По данным литературы [33, 35, 38, 49, 56, 64, 75, 86, 88, 116, 119, 127, 131], наследственными причинами повышенного риска ишемического инсульта также могут являться структурные изменения в генах *F5*, *FGB*, *PAI-1*. В нашем исследовании мы не установили данной связи. Разница в частоте носительства мутаций в данных генах у пациентов с ишемическим инсультом относительно контрольной группы не достоверна, также как и в отношении генов *F13* и *F7*. По

данным проведенного исследования, носительство мутаций в генах *F2* (генотип *GA*), *ITGA2* (генотип *TT*), *ITGB3* (генотип *TC*) коррелирует с повышенным риском развития ОНМК по ишемическому типу.

В группе пациентов, перенесших венозный тромбоз/ТЭЛА, статистически достоверная разница в частоте носительства полиморфизмов генов системы гемостаза в сравнении с больными без ССЗ достигнута в отношении ОНП G/A гена *F5*, C/T гена *ITGA2*, T/C гена *ITGB3* и 4G/5G гена *PAI-1*.

Полиморфный маркер *C807T* гена *ITGA2*, ассоциированный с повышенной скоростью адгезии и агрегации тромбоцитов, встречался в 3 раза чаще у пациентов с тромботическими осложнениями относительно контрольной группы, ($\chi^2=19,6$, $p<0,001$). Отмечается достоверное различие в группах в частоте гомо- и гетерозиготных вариантов данной мутации, ($\chi^2=6,977$, $p=0,009$, $\chi^2=9,081$, $p=0,003$ соответственно).

Маркер *T1565C* тромбоцитарного рецептора фибриногена (*ITGB3*), оказывающий влияние на адгезию и ретракцию кровяного сгустка, определен у каждого четвертого пациента с венозным тромбоемболизмом, что в 2 раза чаще, чем у пациентов без тромботических осложнений. Кроме того, частота носительства мутации в гомозиготном варианте *CC*, ассоциированной с более выраженным тромбогенным эффектом, достигла статистически значимой разницы в группе больных с венозными тромбозами и контрольной группе, ($\chi^2=4,118$, $p=0,043$).

Маркер *4G(-675)5G* гена *PAI-1* является причиной выраженного ингибирования фибринолиза [52, 91]. Ассоциация данного нарушения (общая частота мутации) с венозным тромбозом в нашем исследовании достигла статистической значимости, ($\chi^2=4,025$, $p=0,045$), но разница в частоте носительства гомозиготного *4G/4G* и гетерозиготного *5G/4G* вариантов мутации в сравнении с результатами когорты больных без ССЗ, ($\chi^2=0,927$, $p=0,336$; $\chi^2=0,937$, $p=0,333$ соответственно) статистически не достоверна.

Среди пациентов, перенесших венозный тромбоз/ТЭЛА, более чем у трети (40%) были зарегистрированы нарушения со стороны гена *FGB*, что в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе, ($\chi^2=2,499$, $p=0,114$).

Частота носительства мутации Лейдена, значительно увеличивающей вероятность патологического свёртывания крови за счёт устойчивой к инактивирующему действию белка С формы фактора V, у пациентов с тромботическими осложнениями достигла статистически достоверной разницы относительно контрольной группы (5% случаев к 0% соответственно), ($\chi^2=4,118$, $p=0,043$).

Носительство полиморфного маркера *G20210A* гена *F2*, ассоциированного с избыточной продукцией II фактора свертывания, при возникновении тромбоза выявляется в 5-18% случаев [31, 59, 110]. В нашем исследовании данная мутация определена у одного пациента (2,5%), перенесшего ТЭЛА, ($\chi^2=2,042$, $p=0,154$).

Разница в частоте встречаемости полиморфизмов G/A гена *F7* и G/T гена *F13* в исследуемой и контрольной группах была незначительной, ($\chi^2=0,231$, $p=0,631$; $\chi^2=2,197$, $p=0,139$ соответственно).

Таким образом, генотип *GA* (ген *F5*), генотипы *TT* и *CT* (ген *ITGA2*), а также генотип *CC* (ген *ITGB3*) можно рассматривать в качестве наследственных детерминант патологического венозного тромбообразования.

В группе больных с ССЗ в семейном анамнезе статистически значимая разница относительно контрольной группы выявлена в отношении ОНП генов *F2*, *F5*, *F13*, *FGB*, *ITGA2*, *PAI-1*. Примечательно, что частота носительства мутаций в генах *F2* и *F5* была даже выше, чем в группах с перенесенной сердечно-сосудистой патологией. Эти результаты являются основанием для включения больных с ССЗ в семейном анамнезе в группу пациентов, которым может быть рекомендовано генотипирование ОНП системы гемостаза с целью оценки риска развития тромботических состояний и их профилактики.

В литературе значительное место занимает вопрос влияния синергизма прокоагулянтных генов на клиническую реализацию генетически обусловленного тромбоза. Многие авторы считают ключевым моментом потенциально высокого

риска тромбообразования - носительство нескольких мутантных генов свёртывающей системы крови [22, 84, 92, 132]. В проведенном исследовании у всех пациентов с перенесенным ИМ и венозным тромбозом/ТЭЛА и в 92% случаев среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, отмечено наличие в генотипе нескольких прокоагулянтных полиморфизмов; в группе пациентов без ССЗ синергизм прокоагулянтных мутаций составил только 53%, ($\chi^2=39,61$, $p<0,001$; $\chi^2=27,357$, $p<0,001$; $\chi^2=11,685$, $p<0,001$ соответственно). В группе больных с отягощённым по ССЗ семейным анамнезом данный показатель отмечен в 72,7% случаев; разница относительно контрольной группы статистически не достоверна, ($\chi^2=3,733$, $p=0,054$).

Кроме того, в работе проведена оценка частоты носительства полиморфных вариантов генов системы гемостаза у пациентов с перенесенными ССЗ в зависимости от онкологического диагноза. Так, у больных злокачественными опухолями, перенесших ИМ, ОНМК или венозный тромбоз/ТЭЛА, достоверно чаще, чем в группе онкопациентов без сердечно-сосудистой патологии отмечалось носительство мутаций в генах: при раке лёгкого - *F2*, *ITGA2*, *PAI-1*, при раке желудка - *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*, при раке пищевода - *F2*, *F5*, *ITGA2*, *FGB* и *ITGB3*.

Согласно полученным результатам исследования, которые сопоставимы с литературными данными, носительство того или иного генетического нарушения свёртывающей системы крови не означает обязательную клиническую реализацию его эффекта, но вероятность такого исхода многократно возрастает при наличии прочих факторов риска. Этот факт является отправной точкой в профилактике клинического эффекта генетически обусловленных коагулопатий у больных со злокачественными опухолями, в отношении которых невозможно избежать порочного круга в виде доказанных прокоагулянтных детерминант - процесса малигнизации и побочных эффектов специальных методов лечения. Врачебная информированность в вопросе генетического статуса больного и наличия в генотипе гена-кандидата тромбофилии, сопряжённого с нарушениями в конкретном звене процесса коагуляции, предоставляет возможность воздействия

извне на данное звено и проведения специально подобранной медикаментозной профилактики тромбоза с использованием принципов персонифицированной медицины.

ВЫВОДЫ

1. Во всей группе анализируемых больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации российской популяции ($n=223$) носительство полиморфизмов в генах системы гемостаза составило: *FII G20210A*- 3,5%; *FV G1691A (Arg506Gln)* - 3,1%; *FVII G10976A (Arg353Gln)* - 17,9%; *FXIII G103T (Val34Leu)* - 39,9%; *FGB G(-455)A* - 32,2%; *ITGA2 C807T (Phe224Phe)* - 44,4%; *ITGB3 T1565C (Leu33Pro)* - 20,6%; *SERPINE1 (PAI-1) (4G(-675)5G)* - 81,2%.
2. У больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших инфаркт миокарда, в сравнении с контрольной группой чаще выявлены полиморфизмы в генах *F5*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1* ($p<0,05$), перенесших венозный тромбэмболизм - в генах *F5*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1* ($p<0,05$), ишемический инсульт - в генах *F2*, *ITGA2*, *ITGB3* ($p<0,05$).
3. Синергизм генетических факторов тромбоза достоверно чаще отмечен в группе больных перенесших ИМ, ОНМК и венозный тромбэмболизм по сравнению с контрольной группой, ($p<0,05$).
4. Среди больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации статистически значимый риск развития: инфаркта миокарда ассоциирован с носительством генотипов *GA* (ген *F5*), *AA* (ген *FGB*), *CT* и *TT* (ген *ITGA2*), *TC* (ген *ITGB3*), *4G/4G* (ген *PAI-1*), ($p<0,05$), ишемического инсульта - *GA* (ген *F2*), *TT* (ген *ITGA2*), *TC* (ген *ITGB3*), ($p<0,05$), венозного тромбоза - *GA* (ген *F5*), *CT* и *TT* (ген *ITGA2*) и *CC* (ген *ITGB3*), ($p<0,05$).
5. Носительство мутаций в генах *F2*, *F5*, *FGB*, *ITGA2*, *PAI-1* у оперированных больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации с ССЗ в семейном анамнезе статистически значимо выше, а в гене *F13* статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой, ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Учитывая результаты проведённого исследования, с целью оценки риска развития и профилактики сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде больным злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесшим ИМ, ишемический инсульт, венозный тромбоз/ТЭЛА, а также пациентам без сердечно-сосудистой патологии, но имеющим ССЗ в семейном анамнезе, целесообразно проведение ДНК-диагностики для выявления маркеров тромбофилии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АКШ - аорто-коронарное шунтирование

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АТ III - антитромбин III

ГЭ - гастрэктомия

ДСРЖ - дистальная субтотальная резекция желудка

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

ИМпST - инфаркт миокарда со стойким подъёмом сегмента ST

ОКС - острый коронарный синдром

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОНП - однонуклеотидный полиморфизм

ПСРЖ - проксимальная субтотальная резекция желудка

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РОД - разовая очаговая доза

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

СОД - суммарная очаговая доза

ТЭЛА - тромбоэмболия лёгочной артерии

ХЛЛ - химио-лучевое лечение

ХТЛГ - хроническая тромбоэмболия лёгочной артерии

НУНА (New York Heart Association) - Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов хронической сердечной недостаточности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баешко, А.А. Факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей / А.А. Баешко // Ангиология сегодня. – 2002. – № 9. – С. 9-14.
2. Балуда, В.П. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика / В.П. Балуда, М.В. Балуда, А.П. Гольдберг. – Москва: Зеркало-М, 1999. – 297 с. – ISBN 5-89853-008-8.
3. Балуда, М.В. Венозные тромбозы у больных острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом головного мозга, их факторы риска возникновения и профилактика / М.В. Балуда, И.И. Деянов // Кардиология. – 1996. – № 5. – С. 63-68.
4. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – Москва: Ньюдиамед, 2001. – 296 с. – ISBN 5-88107-043-7.
5. Баркаган, З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе / З.С. Баркаган // Консилиум. – 2000. – № 6. – С. 61-65.
6. Бокарев, И.Н. Тромбофилии, венозные тромбозы и их лечение / И.Н. Бокарев, М.И. Бокарев // Клиническая медицина. – 2002. – № 5. – С. 4-8.
7. Ваземиллер, О.А. Трудый диагноз: острый миокардит или ишемия миокарда у ребенка с тромбофилией? Клинический случай / О.А. Ваземиллер, Н.С. Понамарева, Д.М. Чубко, [и др.] // Современная Педиатрия. – 2017. – Т. 16, №1. – С. 54-58.
8. Воробьев, А. В. Злокачественные заболевания и тромбозы / А.В. Воробьев // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2008. – Т.7, № 2. – С. 18-25.
9. Калашникова, Е.А. Частота мутаций в генах факторов V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10 метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских / Е.А. Калашникова, С.Н. Кокаровцева, Т.Ф. Коваленко [и др.] // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5, № 7. – С. 27-29.

10. Капустин, В.М. Генетические детерминанты наследственной тромбофилии в патогенезе венозного тромбоза / В.М. Капустин, М.Н. Блинов, В.Д. Каргин [и др.] // Терапевтический архив. – 2003. – № 10. – С. 78-80.

11. Кириенко, А.И. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга / А.И. Кириенко, Е.П. Панченко, В.В. Андрияшкин. – Москва: Планида, 2012. – 336 с. – ISBN 978-5-4341-0016-8.

12. Макацария, А.Д. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы / А.Д. Макацария, А.В. Воробьев, В.О. Бицадзе. – Москва: Триада - X, 2008. – 782 с. – ISBN 5-8249-0144-9.

13. Цыб, А.Ф. Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (солидные образования): Пособие для врачей / А.Ф. Цыб. – Обнинск, 2008. – 42 с.

14. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – Т. 3, № 43. – С. 30-78.

15. Ровенских, Д.Н. Роль молекулярно-генетических факторов в риске развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Д.Н. Ровенских, Н.М. Максимов, Н.П. Татарникова [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 4. – С. 90-94.

16. Савельев, В.С. Флебология: Руководство для врачей / В.С. Савельев. – Москва: Шико, 2001. – 659 с. – ISBN 5-225-04702-5.

17. Селиванов, Е.А. Молекулярная диагностика наследственных тромбофилий как основа персонализированной терапии тромбоэмболических заболеваний / Е.А. Селиванов, С.С. Бессмельцев, С.И. Капустин // Современные медицинские технологии. – 2011. – № 6. – С. 25-27.

18. Сердюк, И.Е. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом: специальность 14.00.13 «Нервные болезни»: автореферат дис. ... канд. мед. наук / Сердюк Ирина Евгеньевна; ГОУ ВПО

«Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Москва, 2008. – 22 с. – Место защиты: ГОУ ВПО «РГМУ Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

19. Шостак, Н.А. Антифосфолипидный синдром в структуре гематогенной тромбофилии у пациентов молодого и среднего возраста с венозными тромбозами / Н.А. Шостак, А.И. Кириенко, Н.М. Бабадаева // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 5. – С. 47-51.

20. Шполянская, Н.Ю. Высокая частота встречаемости мутации Leiden у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями в акушерстве и гинекологии / Н.Ю. Шполянская, Л.А. Озолия, Л.И. Патрушев, А.Л. Каюшин // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2001. – № 5. – С. 4-5.

21. Aboyans, V. The general prognosis of patient with peripheral artery disease differs according to the disease localization / V. Aboyans, I. Desormais, P. Lacroix [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55. – P. 898-903.

22. Agirbasli, M. Multifactor dimensionality reduction analysis of MTHFR, PAI-1, ACE, PON1, and eNOS gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease / M. Agirbasli, A.I. Guney, H.S. Ozturhan [et al.] // European journal cardiovascular prevention and rehabilitation. – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 803-809.

23. Aikawa, M. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach / M. Aikawa, P. Libby // Cardiovascular pathology. – 2004. – Vol. 13, № 3. – P. 125-138.

24. Aznar, J. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke / J. Aznar, Y. Mira, A. Vayá [et al.] // Journal of Thrombosis and haemostasis. – 2004. – Vol. 91, № 5. – P. 1031-1034.

25. Bennett, J.S. Effect of the PIA2 alloantigen on the function of β 3-integrins in platelets / J.S. Bennett, F. Catella-Lawson, A.R. Rut [et al.] // Blood. – 2001. – Vol. 97, № 10. – P. 3093- 3099.

26. Bladbjerg, E.M. Genetic influence on thrombotic risk markers in the elderly - a Danish twin study / E.M. Bladbjerg, M.P.M. de Maat, K. Christensen [et al.] // *Journal of Thrombosis and haemostasis*. – 2006. – Vol. 4, № 3. – P. 599-607.
27. Boekholdt, S.M. Interaction between a genetic variant of the platelet fibrinogen receptor and fibrinogen levels in determining the risk of cardiovascular events/ S.M. Boekholdt, R.J.G. Peters, M.P.M. de Maat [et al.] // *American heart journal*. – 2004. – Vol. 147, № 1. – P. 181-186.
28. Borsig, L. Heparin and cancer revisited: Mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoembryonic antigens, and tumor metastasis / L. Borsig, R. Wong, J. Feramisco // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2001. – Vol. 98. – P. 3352-3357.
29. Browse, N.L. Diseases of the veins / N.L. Browse, K.J. Burnand, A.T. Irvine – London: Hodder Education, 1999. – 774 p. – ISBN -10: 0340588942.
30. Canivet, J.L. Operative mortality following surgery for colorectal cancer / J.L. Canivet, P. Damas, C. Desai, M. Lamy // *British Journal of Surgery*. – 1989. – Vol. 76, № 7. – P. 745-747.
31. Caprini, J.A. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism / J.A. Caprini, C.J. Glase, C.B. Anderson, K. Hathaway // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 12, Suppl. 1. – P. 14-18.
32. Carrier, M. The management of a subsegmental pulmonary embolism: a cross-sectional survey of Canadian thrombosis physicians / M. Carrier, M. Kimpton, G. LE Gal [et al.] // *Journal of Thrombosis and haemostasis*. – 2011. – Vol. 9, № 7. – P. 1412-1415.
33. Carter, A.M. Association of the platelet glycoprotein IIb HPA-3 polymorphism with survival after ischemic stroke / A.M. Carter, A.J. Catto, J.M. Bamford [et al.] // *Stroke*. – 1999. – № 30. – P. 2606-2611.
34. Carter, A.M. Association of the β -fibrinogen Thr312Ala polymorphism with poststroke mortality in subjects with atrial fibrillation / A.M. Carter, A.J. Catto, P.J. Grant // *Circulation*. – 1999. – № 99. – P. 2423-2426.

35. Casas, J.P. Meta-analysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke: Thirty-two Genes Involving Approximately 18 000 Cases and 58 000 Controls / J.P. Casas, A.D. Hingorani, L.E. Bautista [et al.] // Archives of Neurology. – 2004. – № 61. – P. 1652-1661.
36. Cattaneo, M. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis / M. Cattaneo, I. Martinelli, P.M. Mannucci // The New England Journal of Medicine. – 1996. – № 334. – P. 759-762.
37. Catto, A. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to the development of acute stroke / A. Catto, A. Carter, H. Ireland [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 1995. – Vol. 15, № 6. – P. 783-785.
38. Chiasakul, T. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Chiasakul, E. De Jesus, J. Tong [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol. 8, № 19. – e012877.
39. Connors, J.M. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis / J.M. Connors // The New England Journal of Medicine. – 2017. – № 377. – P. 1177-1187.
40. Curran, J.M. The β -fibrinogen T/A312 polymorphism in the ECTIM study / J.M. Curran, A. Evans, D. Arveiler, [et al.] // Journal of Thrombosis and haemostasis. – 1998. – № 79. – P. 1057-1058.
41. Danesh, J. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis / J. Danesh, S. Lewington, S. G Thompson [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 2005. – Vol. 294, № 14. – P. 1799-1809.
42. De Maat, M.P. -455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute – phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group /

M.P. De Maat, J.J. Kastelein, J.W. Jukema [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 1998. – № 18. – P. 265-272.

43. De Stefano, V. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients / V. De Stefano, P. Chiusolo, K. Paciaroni [et al.] // *Blood*. – 1998. – № 91. – P. 3562-3565.

44. Doggen, C.J. Prothrombin 20210 G>A as a moderate risk factor for myocardial infarction / C.J. Doggen, T. Visser, R.M. Bertina [et al.] // *Journal of Thrombosis and haemostasis*. – 1997. – № 77. – P. 379.

45. Dostalova, G. Multiple thrombophilia mutations as a possible cause of premature myocardial infarction / G. Dostalova, J. Belohlavek, Z. Hlubochka [et al.] // *Wiener klinische Wochenschrift*. – 2017. – Vol. 129, № 13-14. – P. 503-508.

46. Elyamany, G. Cancer-associated thrombosis: an overview / G. Elyamany, A.M. Alzahrani, E. Bukhary // *Clinical Medicine Insights : Oncology*. – 2014. – № 8. – P. 129-137.

47. Falanga, A. Mechanism of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy / A. Falanga // *Haemostasis*. – 1998. – Vol. 28, Suppl. 3. – P. 50-60.

48. Gardner, J. Factor V Leiden with deep venous thrombosis / J. Gardner // *Clinical laboratory science : journal of the American Society for Medical Technology*. – 2003. – № 1. – P. 6-9.

49. Furihata, K. Influence of platelet collagen receptor polymorphisms on risk for arterial thrombosis / K. Furihata, D.J. Nugent, T.J. Kunicki // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2002. – № 126 – P. 305-309.

50. Girelli, D. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease / D. Girelli, C. Russo, P. Ferraresi [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – № 343 – P. 774-780.

51. Gladson, C.L. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis / C.L. Gladson, I. Scharrer, V. Hack [et al.] // *Journal of Thrombosis and haemostasis*. – 1988. – № 59. – P. 18-22.

52. Glueck, C.J. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type I gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications / C.J. Glueck, H. Philips, D. Cameron [et al.] // *Metabolism*. – 2000. – Vol. 49, № 7. – P. 845-852.

53. Gouin-Thibault, I. The thrombophilic state in cancer patients / I. Gouin-Thibault, A. Achkar, M. M. Samama // *Acta Haematologica*. – 2001. – Vol. 106, № 1-2. – P. 33-42.

54. Hach-Wunderle, V. Prävalenz des hereditären Mangels an Antithrombin III, Protein C und Protein S / V. Hach-Wunderle, I. Scharrer // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 1993. – № 118. – P. 187-190.

55. Hanss, M.M.L. A database for human fibrinogen variants / M.M.L. Hanss, F. Biot // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2001. – № 936. – P. 89-90.

56. Heinrich, J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men / J. Heinrich, L. Balleisen, H. Schulte [et al.] // *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*. – 1994. – № 14. – P. 54-59.

57. Heit, J. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management / J. Heit // *Hematology*. – 2007. – № 1. – P. 127-135.

58. Heywood, D.M. Polymorphisms of the factor VII gene and circulating FVII: C levels in relation to acute cerebrovascular disease and poststroke mortality / D.M. Heywood, A.M. Carter, A.J. Catto [et al.] // *Stroke*. – 1997. – № 28. – P. 816-821.

59. Holst, A.G. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study / A.G. Holst, G. Jensen, E. Prescott // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 17. – P. 1896-1903.

60. Jayagopal, A. Insights into atherosclerosis using nanotechnology / A. Jayagopal, M.R.F. Linton, S. Fazio [et al.] // *Current Atherosclerosis Reports* – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 209-215.

61. Jusic-Karic, A. Frequency and association of 1691 (G>A) FVL, 20210 (G>A) PT and 677 (C>T) MTHFR with deep vein thrombosis in the population of

Bosnia and Herzegovina / A. Jusic-Karic, R. Terzic, Z. Jerkic [et al.] // *Balkan Journal of Medical Genetics*. – 2016. – Vol. 19, № 1. – P. 43-50.

62. Kathiresan, S. Common genetic variation in five thrombosis genes and relations to plasma hemostatic protein level and cardiovascular disease risk / S. Kathiresan, Q. Yang, M. G Larson [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 1405-1412.

63. Ken-Dror, G. Haplotype and genotype effects of the *F7* gene on circulating factor VII, coagulation activation markers and incident coronary heart disease in UK men / G. Ken-Dror, F. Drenos, S.E. Humphries [et al.] // *Journal of Thrombosis and haemostasis*. – 2010. – Vol. 8, № 11. – P. 2394-2403.

64. Kessler, C. The apolipoprotein E and beta-fibrinogen G/A 455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease / C. Kessler, C. Spitzer, D. Stauske [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 1997. – Vol. 17, № 11. – P. 2880-2884.

65. Khanna, A. Venous thromboembolism in patients receiving perioperative chemotherapy for esophagogastric cancer / A. Khanna, A.M. Reece-Smith, M. Cunnell [et al.] // *Diseases of the Esophagus*. – 2014. – Vol. 27, № 3. – P. 242-247.

66. Kim, K. Stroke diagnosis associated with thrombophilia testing overutilization / K. Kim, N. Cox, D.M. Witt // *Thrombosis Research*. – 2017. – № 157. – P. 139-141.

67. Kottke-Marchant, K. Genetic Polymorphisms Associated With Venous and Arterial Thrombosis / K. Kottke-Marchant // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2002. – № 126. – P. 295-304.

68. Kucharska-Newton, A.M. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaquemorphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / A.M. Kucharska-Newton, K. L Monda, S. Campbell [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 216, № 1. – P. 151-156.

69. Kunicki, T.J. The Influence of Platelet Collagen Receptor Polymorphisms in Hemostasis and Thrombotic Disease / T.J. Kunicki // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2002. – № 22. – P. 14-20.
70. Labropoulos, N. Diagnosis of deep venous thrombosis / N. Labropoulos // *Vascular Surgery Highlights*. Ed. A.H. Davies. Oxford: Health Press Limited – 2004. – P. 45-52.
71. Lalouschek, W. The prothrombin G20210A mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease / W. Lalouschek, S. Aull, W. Series [et al.] // *Blood*. –1998. – Vol. 92, № 2. – P. 704-705.
72. Lang, I. CTEPH: a distinct disease entity / I. Lang // *European respiratory review*. – 2015. – № 24. – P. 246-252.
73. Lima, L.M. PAI-1 4G/5G polymorphism and plasma levels association in patients with coronary artery disease / L.M. Lima, M.D.G. Carvalho, C.P.F. Neto [et al.] // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. – 2011. – Vol. 97, № 6. – P. 462-467.
74. Long, G.L. Genes for human vitamin K-dependent plasma proteins C and S are located on chromosomes 2 and 3, respectively / G.L. Long, A. Marshall, J.C. Gardner [et al.] // *Somatic cell and molecular genetics*. – 1988. Vol. 14, № 1. – P. 93-98.
75. Lu, J.X. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals / J.X. Lu, Z.Q. Lu, S.L. Zhang [et al.] // *Balkan Medical Journal*. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 55-59.
76. Lu, Y. Factor V gene G1691A mutation, prothrombin gene G20210A mutation, and MTHFR gene C677T mutation are not risk factors for pulmonary thromboembolism in Chinese population / Y. Lu, Y. Zhao, G. Liu [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2002. – № 6. – P. 7-12.
77. Mahmoodi, B.K. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age. Results from a large family cohort study / B.K. Mahmoodi, J.L.P. Brouwer, N.J.G.M. Veeger [et al.] // *Circulation*. – 2008. – № 118. – P. 1659-1667.

78. Mahmoodi, B.K. Interaction of hereditary thrombophilia and traditional cardiovascular risk factors on the risk of arterial thromboembolism pooled analysis of four family cohort studies / B.K. Mahmoodi, N.J.G.M. Veeger, S. Middeldorp [et al.] // *Circulation. Cardiovascular genetics*. – 2016. – № 9. – P. 79-85.

79. Malenka, E.V. Hereditary forms of thrombophilia in patients with venous thromboembolism / E.V. Malenka, P.K. Jablonskij, N.P. Veselkin, T.A. Fedorova // *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. – 2012. – Vol. 1, № 41. – P. 21-25.

80. Mannila, M.N. Contribution of haplotypes across the fibrinogen gene cluster to variation in risk of myocardial infarction / M.N. Mannila, P. Eriksson, P. Lundman [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2005. – Vol. 93, № 3. – P. 570-577.

81. Mannucci, P.M. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease / P.M. Mannucci, R. Asselta, S. Duga [et al.] // *Journal of Thrombosis and haemostasis*. – 2010. – Vol. 8, № 10. – P. 2116-2121.

82. Mansour, A. The application of clinical variables and models to predict pulmonary embolism in cancer patients: a comprehensive single cancer center experience / A. Mansour, Y. Ismael, M. Abunasser [et al.] // *Patient Prefer Adherence*. – 2013. – № 7. – P. 1111-1116.

83. Margaglione, M. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden / M. Margaglione, G. D'Andrea, N. Giuliani [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 1999. – № 19. – P. 1751-1756.

84. Martinelli, N. Combined effect of hemostatic gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients with advanced coronary atherosclerosis / N. Martinelli, E. Trabetti, M. Pinotti [et al.] // *Public Library of Science one*. – 2008. – Vol. 3, № 2. – e1523.

85. Martiskainen, M. Beta-fibrinogen gene promoter A -455 allele associated with poor longterm survival among 55-71 years old Caucasian women in Finnish stroke

cohort / M. Martiskainen, N. Oksala, T. Pohjasvaara // *BMC neurology*. – 2014. – Vol. 14, № 137 <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-137>

86. Martiskainen, M. Fibrinogen gene promoter -455A allele as a risk factor for lacunar stroke / M. Martiskainen, T. Pohjasvaara, J. Mikkelsen [et al.] // *Stroke*. – 2003. – № 34. – P. 886-891.

87. M'barek, L. MTHFR (C677T, A1298C), FV Leiden polymorphisms, and the prothrombin G20210A mutation in arterial ischemic stroke among young tunisian adults / L. M'barek, S. Sakka, F. Meghdiche [et al.] // *Metabolic Brain Disease*. – 2021. – № 36. – P. 421-428.

88. Meinardi J.R. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders / J.R. Meinardi, S. Middeldorp, P.J. de Kam [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2002. – № 116. – P. 625-631.

89. Meltzer, M.E. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-I / M.E. Meltzer, T. Lisman, P.G. de Groot [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 1. – P. 113-121.

90. Michelson, A.D. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance / A.D. Michelson, M. Cattaneo, J.W. Eikelboom [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, № 6. – P. 1309-1311.

91. Miranda-Vilela, A.L. Role of polymorphisms in factor V (FV Leiden), prothrombin, plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and cystathionine-synthase (CBS) genes as risk factors for thrombophilias / A.L. Miranda-Vilela // *Mini Reviews in Medical Chemistry*. – 2012. – Vol. 12, № 10. – P. 997-1106.

92. Mosley, J.D. Mechanistic phenotypes: an aggregative phenotyping strategy to identify disease mechanisms using GWAS Data / J.D. Mosley, S.L. Van Driest, E.K. Larkin [et al.] // *Public Library of Science one*. – 2013. – Vol. 8, № 12. – e81503.

93. Moster, M. Coagulopathies and arterial stroke / M. Moster // *Neuro-Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 23, № 1. – P. 63-71.
94. Myocardial Infarction Genetics Consortium. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants / Myocardial Infarction Genetics Consortium, S. Kathiresan, B. F Voight [et al.] // *Nature genetics*. – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 334-341.
95. Naran, N.H. The influence of metabolic syndrome components on plasma PAI-1 concentrations is modified by the PAI-1 4G/5G genotype and ethnicity / N.H. Naran, N. Chetty, N.J. Crowther // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196, № 1. – P. 155-163.
96. Newman, P.J. The human platelet alloantigens, PlA1 and PlA2, are associated with a leucine 33/proline 33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing / P.J. Newman, R.S. Derbes, R.H. Aster // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1989. – № 83. – P. 1778-1781.
97. Nowak-Göttl, U. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood / U. Nowak-Göttl, R. Sträter, A. Heinecke [et al.] // *Blood*. – 1999. – Vol. 94, № 11. – P. 3678-3682.
98. Onalan, O. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype is associated with myocardial infarction but not with stable coronary artery disease / O. Onalan, G. Balta, A. Oto [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 211-217.
99. Osman, I. Unusual acute myocardial infarction in young male with hereditary protein C and S deficiency / I. Osman, B. Patel, G. Koromia, A. Movahed // *Journal of Clinical Images and Case Reports*. – 2017. – Vol. 1, № 1. – P. 1-4.
100. Parpugga, T.K. The effect of PAI-1 4G/5G polymorphism and clinical factors on coronary artery occlusion in myocardial infarction / T.K. Parpugga, V. Tatarunas, V. Skipskis [et al.] // *Disease markers*. [Электронный ресурс] - 2015. - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529953/>

101. Patracchini, P. Sublocalization of the human protein C gene on chromosome 2q13-q14 / P. Patracchini, V. Aiello, P. Palazzi [et al.] // *Human Genetics*. – 1989. – Vol. 81, № 2. – P. 191-192.

102. Peeters, M. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of trebananib (AMG 386) in combination with FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal carcinoma / M. Peeters, A.H. Strickland, M. Lichinitser [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 108, № 3. – P. 503-511.

103. Ploplis, V.A. Effects of altered plasminogen activator inhibitor-1 expression on cardiovascular disease / V.A. Ploplis // *Current drug targets*. – 2011. – Vol. 12, № 12. – P. 1782-1789.

104. Powers, W.J. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / W.J. Powers, A.A. Rabinstein, T. Ackerson [et al.] // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, № 3. – e46-e110.

105. Puurunen, M.K. Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in the community / M.K. Puurunen, D. Enserro, V. Xanthakis [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2016. – № 145. – P. 34-39.

106. Rallidis, L.S. Prothrombotic genetic risk factors in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction / L.S. Rallidis, A. Gialeraki, G. Tsirebolos [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2017. – Vol. 44, № 2. – P. 267-273.

107. Reitsma, P.H. Past and future of genetic research in thrombosis / P.H. Reitsma, F.R. Rosendaal // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – № 5. – P. 264-269.

108. Rivera-García, B.E. Platelet glycoprotein IIIA PLA1/A2 polymorphism in young patients with ST elevation myocardial infarction and idiopathic ischemic stroke / B.E. Rivera-García, J.C. Esparza-García, J.L. Aceves-Chimal [et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2013. – Vol. 384, № 1. – P. 163-171.

109. Rivera, J. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation / J. Rivera, M.L. Lozano, L. Navarro-Núñez [et al.] // *Haematologica*. – 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 700-711.
110. Rosendaal, F.R. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction / F.R. Rosendaal // *Seminars in Hematology*. – 1997. – Vol. 34, № 3. – P. 171-187.
111. Rosendaal, F.R. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women / F.R. Rosendaal, D.S. Siscovick, S.M. Schwartz [et al.] // *Blood*. – 1997. – № 90. – P. 1747-1750.
112. Rosendaal, F.R. Venous thrombosis: The role of genes, environment and behavior / F.R. Rosendaal // *American Society of Hematology Education Program Book*. – 2005. – P. 1-12.
113. Saka, M. Incidence of pulmonary thromboembolism in gastric cancer surgery using routine thromboprophylaxis / M. Saka, S. Morita, T. Fukagawa [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2010. – Vol. 13, № 2. – P. 117-122.
114. Samama, M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep venous thrombosis medical outpatients: the Sirius study / M.M. Samama // *Archives of Internal Medicine*. – 2000. – № 160. – P. 3415-3420.
115. Satra, M. Sequence variations in the *FII*, *FV*, *F13A1*, *FGB* and *PAI-1* genes are associated with differences in myocardial perfusion / M. Satra, M. Samara, G. Wozniak [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2011. – Vol. 12, N 2. – P. 195-203.
116. Scarabin, P.Y. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study / P.Y. Scarabin, D. Arveiler, P. Amouyel [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2003. – № 166. – P. 103-109.
117. Sciacca, F.L. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma / F.L. Sciacca, E. Ciusani, A. Silvani [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 1312-1327.

118. Shilova, A.N. Peculiarities of treatment for pulmonary embolism (PE) in haematogenic thrombophilia / A.N. Shilova, A.A. Karpenko, N.A. Karmadonova [et al.] // *Angiology and Vascular Surgery*. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 71-74.

119. Slowik, A. A2 allele of GpIIIa gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males / A. Slowik, T. Dziedzic, W. Turaj [et al.] // *Stroke*. – 2004. – № 35. – P. 1589-1593.

120. Strandberg, K. APC-PCI complex concentration is higher in patients with previous venous thromboembolism with Factor V Leiden / K. Strandberg, J. Stenflo, C. Nilsson [et al.] // *Journal of Thrombosis and haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, № 11. – P. 2578-2580.

121. Tesselaar, M.E. Risk of venous thromboembolism in lung cancer / M.E. Tesselaar, S. Osanto // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 362-367.

122. Tofler, G.H. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study / G.H. Tofler, J. Massaro, C.J. O'Donnell [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2016. – № 140. – P. 30-35.

123. Tran, T.H. Influence of heparin cofactor II (HCII) on the determination of antithrombin III (AT) / T.H. Tran, F. Duckert // *Thrombosis Research*. – 1985. – Vol. 40, № 4. – P. 571-576.

124. Vlenterie, M. Fatal microscopic pulmonary tumour embolisms in patients with breast cancer: necessary knowledge for future medical practice / M. Vlenterie, I.M. Desar, C.M. van Herpen [et al.] // *The Netherlands Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 72, № 1. – P. 28-31.

125. Volkova, T.G. Modern approaches to the diagnosis and treatment of patients with pulmonary arterial hypertension / T.G. Volkova, R.V. Volkov, S.N. Ivanov [et al.] // *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 69-72.

126. Wei, X. The relationship between the five beta-fibrinogen gene polymorphisms and cerebral infarction / X. Wei, Y. Fu, P.H. Ni [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2005. – Vol. 44, № 12. – P. 914-917.
127. Wiklund, P.G. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Risk of Stroke: Replicated Findings in Two Nested Case-Control Studies Based on Independent Cohorts / P.G. Wiklund, L. Nilsson, S.N. Ardnor [et al.] // *Stroke*. – 2005. – № 36. – P. 1661-1665.
128. Wintzer-Wehekind, J. Long-term follow-up after closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism / J. Wintzer-Wehekind, A. Alperi, C. Houde [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – № 73. – P. 278-287.
129. Wolf, M. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension / M. Wolf, C. Boyer-Neumann, F. Parent [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2000. – № 15. – P. 395-399.
130. Wong, C.L. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension / C.L. Wong, R. Szydlo, S. Gibbs [et al.] // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 201-206.
131. Xu, X. Meta-Analysis of Genetic Studies from Journals Published in China of Ischemic Stroke in the Han Chinese Population / X. Xu, J. Li, W. Sheng [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2008. – № 26. – P. 48-62.
132. Ye, Z. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls / Z. Ye, E. H C Liu, J. P T Higgins [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367, № 9511. – P. 651-658.
133. Zdravkovic, S. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20966 Swedish twins / S. Zdravkovic, A. Wienke, N.L. Pedersen [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2002. – Vol. 252, № 3. – P. 247-254.
134. Zeymer, U. A review of clinical trials with eptifibatide in cardiology / U. Zeymer, H. Wienbergen // *Cardiovascular Drug Reviews*. – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 301-315.