

УДК 616.155.511:616-005.3:616-092:612-114

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФЛЕБОТРОМБОЗАМИ г. НОВИСИБИРСКА

© 2010 г. А. И. Шевела, К. С. Севостьянова, Я. В. Новикова,
Е. Н. Воронина

Центр новых медицинских технологий Института химической биологии
и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, г. Новоси-
бирск

До настоящего времени вопрос о влиянии отдельных генов на риск развития венозного тромбоза нижних конечностей остается открытым.

Цель исследования: определить распределение протромботических полиморфизмов у пациентов с венозными тромбозами в сравнении с контрольной группой и у различных групп пациентов с тромбозами системы нижней полой вены. Обследованы 63 здоровых лица и 96 пациентов с флеботромбозами нижних конечностей, разделенных на группы по возрасту и причине заболевания. Исследовались гены факторов плазменного гемостаза и ферментов фолатного цикла. Достоверно выявлена повышенная частота встречаемости мутации Лейдена V фактора свертывания у пациентов с венозными тромбозами в сравнении с контрольной группой ($p = 0,015$) и идиопатических тромбозов в сравнении со спровоцированными, что увеличивает риск развития флеботромбоза в 5 ($p = 0,01296$) и 10 ($p = 0,04482$) раз для носителя мутантного аллеля в гомозиготном состоянии. Сходная тенденция определена для XII коагуляционного фактора ($p = 0,059$) и в меньшей степени для некоторых ферментов фолатного цикла.

Ключевые слова: венозный тромбоз, ген, полиморфизм, фактор свертывания, фолатный цикл.

Венозный тромбоз — это полиэтиологическое заболевание, развивающееся в результате взаимодействия различных факторов риска [9, 19, 24]. Частота венозного тромбоза — 1–3 случая на 1 000 человек в год. Наиболее обычные формы — тромбоз глубоких вен нижних конечностей, в том числе осложненный и легочной эмболией, хотя реже возможно поражение и других вен (верхних конечностей, печени, мозговых синусов, сетчатки, брыжеечной вены). Хронические осложнения могут тяжело проявляться развитием посттромботического синдрома. Коэффициент смертности при тромбозе глубоких вен, главным образом из-за фатальной легочной эмболии, варьирует от 1 % у молодых и до 10 % у старших пациентов, являясь самым высоким у людей с онкологическими заболеваниями [16]. Венозный тромбоз происходит одинаково часто у мужчин и женщин. Уровень флеботромбоза строго зависит от возраста: он чрезвычайно редок (1 случай на 100 000 человек в год) в детстве и повышается почти до 1 000 случаев на 100 000 населения ежегодно в пожилом возрасте [20, 21].

Современная эра понимания этиологии тромбоза началась с Вирхова, который в середине 1800-х годов постулировал три главных причины тромбоза: изменения в стенке сосуда, изменения в кровотоке и изменения в составе крови [7]. Таким образом, причины венозного тромбоза могут быть разделены на те, которые характеризованы стазом, и те, которые проявляются отклонениями в плазме крови. Другая классификация выделяет приобретенные и генетические факторы риска; первые часто связываются со стазом, а генетические — с гиперкоагуляцией [1, 2, 5].

Некоторые факторы риска окружающей среды для венозного тромбоза были известны в течение многих столетий; они включают постельный режим, хирургические вмешательства, травмы, гипсовые повязки, беременность, послеродовый период, волчаночные антикоагулянты, онкологические заболевания и экзогенные женские гормоны [2, 17, 22]. Приобретенные факторы риска все еще играют важную роль в тяжести венозного тромбоза, даже при том, что их воздействие уменьшилось благодаря выполнению профилактических антитромботических мероприятий [2, 5, 14].

Семейная тромбофилия была впервые описана в начале 1900-х годов, когда была продемонстрирована наследственная гиперкоагуляция в родословных, богатых венозными тромбозами. Эгеберг в 1965 году описал первую семью с идентифицированной наследственной склонностью к тромбозу, вызванной дефицитом антитромбина. Впоследствии, в 1980-х годах, дефициты белка C и белка S были признаны как причины, лежащие в основе семейной тромбофилии [9, 19].

За последние 10 лет были идентифицированы несколько новых дефектов, которые увеличивают риск венозного тромбоза. Вообще эти отклонения имеют тенденцию вызывать менее повышенный тромботический риск, чем дефициты антитромбина, белков С и S. Однако, хотя и более умеренно, они также ответственны за больший уровень всех венозных тромботических событий [4, 8, 12].

Дефициты антитромбина, белок С и его кофактор — белок S найдены менее чем у 1 % населения (дефицит антитромбина только 1 на 5 000). Эти полиморфизмы увеличивают риск венозного тромбоза в гетерозиготном состоянии в 10 раз, с самым высоким риском для дефицита антитромбина. В гомозиготном состоянии дефициты антикоагулянтов чрезвычайно редки и приводят к опасной для жизни тромботической тенденции (фульминантная пурпура) вскоре после рождения [10, 19].

Впервые идентифицированный в 1994 году фактор V Лейдена (фактор V R506Q, G1691A) является самым частым генетическим протромботическим дефектом, с распространенностью в популяции приблизительно 5 %. Он найден у 20 % всех пациентов с венозным тромбозом и у 50 % пациентов с тромбофилией. Фактор Лейдена приводит к резистентности активированному протеину С в результате мутации одного из участков связывания. Поскольку инактивация дефектного фактора V происходит менее эффективно, это приводит к увеличенному риску тромбоза. В гетерозиготах риск венозного тромбоза увеличен в 3–8 раз, а в гомозиготах — 50–80 раз. Хотя фактор Лейдена — более слабый фактор риска венозного тромбоза, чем дефициты естественных антикоагулянтов, он ответственен за существенную пропорцию всех тромботических событий в популяции [4, 5, 19].

Полиморфизм протромбина 20210А находится в 3'-нетранслируемых областях протромбина в положении 20210 (G на A) и связан с увеличенным уровнем протромбина, что обнаружено у 2–3 % от общей популяции. Среди всех пациентов с венозным тромбозом полиморфизм присутствует у 6 %, что увеличивает риск тромбоза в 3 раза [4, 5, 19, 21].

Умеренно повышенный уровень гомоцистеина (более чем 18 $\mu\text{mol/L}$) связан с увеличенным риском тромбоза. Такие уровни найдены у 5–10 % от общей популяции и примерно удваивают риск венозного тромбоза. Механизм, которым гипергомоцистеинемия затрагивает риск тромбоза, до конца неизвестен. Гипергомоцистеинемия обычно — результат приобретенных причин (низкое потребление фолата, витаминов B6 или B12) и только редко результат гетерозиготного носительства цистатион-бета-синтазы (CS) — мутации, вызывающей в гомозиготном состоянии гомоцистеинурию и раннюю смертность от венозных тромбозов [11, 15, 23].

Полиморфизм в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), фермента, который также участву-

ет в метаболизме гомоцистеина, связан с умеренно повышенным уровнем этого метаболита. Вариант (C677T) распространен приблизительно у 10 % от общей популяции, но повышение уровня гомоцистеина является настолько незначительным, что может ожидать только небольшое влияние на риск развития венозного тромбоза — 16–20 % [13, 18].

Цель исследования: определить распределение протромботических полиморфизмов у пациентов с венозными тромбозами в сравнении с контрольной группой, и у различных групп пациентов с тромбозами системы нижней полой вены.

Методы

Объектом исследования послужила группа из 96 пациентов в возрасте от 16 до 78 лет (средней возраст $46,3 \pm 15,2$ года) с острыми венозными тромбозами и посттромботической болезнью системы нижней полой вены, из них у 8 человек (8,3 %, средний возраст $47,3 \pm 17,3$ года) заболевание осложнялось тромбозом легочной артерии. По половому признаку группа пациентов была представлена следующим образом: женщины (средний возраст $46,9 \pm 14,6$ года) — 56 человек (58,4 %) и мужчины (средний возраст $41,6 \pm 16,3$ года) — 40 человек (41,6 %). Контрольную группу составили 63 человека, соответствующих по полу и возрасту исследуемому контингенту больных, не имевших в анамнезе венозных тромботических эпизодов.

Критериями отбора больных в исследуемую группу являлись наличие в анамнезе объективно доказанного эпизода венозного тромбоза и отсутствие в анамнезе эпизодов артериального тромбоза, иных проявлений артериальной патологии (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей) и гематологических заболеваний. У всех пациентов венозный тромбоз подтверждался данными ультразвукового исследования нижних конечностей, шести пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография малого таза.

Всем пациентам выполнялся развернутый анализ крови на гемостаз, который позволял исключить дефицит антитромбина III, протеинов С и S, антифосфолипидный синдром, а также сопоставить результаты генотипирования с реальной картиной крови. Пациентам с протромботическими полиморфизмами генов ферментов фолатного цикла определялся уровень гомоцистеина крови.

Пациенты были разделены на следующие группы: «ранние венозные тромбозы» (средний возраст $33,2 \pm 7,6$ года — до 45 лет) — 47 человек (49 %) и «поздние венозные тромбозы» (средний возраст $58,9 \pm 8,6$ года — старше 45 лет) — 49 человек (51 %); «идиопатические венозные тромбозы» (средний возраст $33,5 \pm 7,3$ года) — 33 человека (34,4 %) и «спровоцированные венозные тромбозы» (средний возраст $53,0 \pm 13,9$ года) — 63 человека (65,6%). В группу «идиопатические венозные тромбозы» были

выделены пациенты возраста до 45 лет, у которых в анамнезе не было таких факторов риска, как травмы, операции, беременность, прием оральных контрацептивов, длительные авиаперелеты.

В качестве материала исследования использована периферическая кровь пациентов с венозными тромбозами и здоровых лиц, полученная путем пункции локтевой вены и стабилизированная 2,5 % раствором ЭДТА в соотношении 10:1. Выделение ДНК проводилось с помощью фенол-хлороформной экстракции [6].

Исследование полиморфизмов генов проводилось методом ПЦР-диагностики. Тромбофилическая панель представлена следующим набором генетических маркеров: гены плазменного гемостаза: V фактор свертываемости крови – G1691A, протромбин – G20210A, фибриноген – G455A, фактор VII – Arg353Gln, XII коагуляционный фактор – G10976A, тканевой активатор плазминогена – C-7351T, ингибитор активатора плазминогена – 675G/5G, антиплазмин – VNTR; гены фолатного цикла: метионин редуктаза – A2756G, метилентетрагидрофолат дегидрогеназа – A1958G, метилентетрагидрофолат редуктаза – C677T и A1958C, метионин синтаза-редуктаза – A66G, цистатион бета-синтаза – 844 D/I.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере. Частоты встречаемости аллелей и генотипов определяли прямым подсчетом. Оценку отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди – Вайнберга и анализ ассоциативных связей внутри генотипических сочетаний, а также оценку степени различий в частоте встречаемости аллелей, генотипов и межгенных комбинаций между исследуемыми группами проводили с помощью точного критерия Фишера. Расчет коэффициента отношения шансов (OR – odds ratio) с 95 % доверительным интервалом (CI – confidence interval) и p-значения проводился с помощью компьютерной программы, доступной в Интернете на сайте <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>. Кроме того, рассчитывался критерий z для оценки разницы

долей по программе «БИОСТАТ» (приложение программы для IBM PC) [3].

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Каждый пациент перед началом исследования подписал информированное согласие на участие в нем.

Результаты

Наиболее интересной и важной, с нашей точки зрения, была задача выявления тех полиморфизмов, которые реализовались у пациентов с более ранними и идиопатическими венозными тромбозами. Можно предположить, что именно такие генетические изменения могут сильнее влиять на риск развития флеботромбоза у лиц группы риска (период беременности, послеродовой и послеоперационный периоды и др.), а также возникновение рецидивов и осложнений этого заболевания, таких как тромбоэмболия легочной артерии. Кроме того, проводилось сравнение между общей группой пациентов с венозными тромбозами и группой здоровых лиц.

Полиморфизмы генов факторов коагуляции. Наиболее значимые различия в частоте встречаемости протромботических полиморфизмов были выявлены по следующим генам: V фактор свертываемости крови – G1691A и XII коагуляционный фактор – G10976A (таблица). По остальным исследуемым параметрам данные либо не различались, либо различались менее чем в 2 раза. Можно предположить, что полиморфизмы этих генов не влияют на риск развития венозного тромбоза в популяции г. Новосибирска, либо необходимо дальнейшее исследование в этом направлении – набор большей опытной и контрольной групп.

При сравнении результатов исследования полиморфизмов V фактора свертывания у пациентов с венозными тромбозами и лиц контрольной группы мутантный аллель (1691A) достоверно чаще встречается в опытной группе по критерию z (p = 0,015). Кроме того, при расчете ассоциативных связей внутри генотипических сочетаний по распределению Харди –

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов факторов свертывания V (FV) и XII (FXII) в группах пациентов с венозными тромбозами

Группа / ген		ОВТ n=96	КГ n=63	РВТ n=47	ПВТ n=49	ИВТ n=33	СВТ n=63
FV, %	AA	2,1	0	4,3	0	6,1 ¹	0 ¹
	GA	13,5	3,2	12,8	14,3	15,2	12,7
	AA+GA	15,6 ³	3,2 ³	17,1	14,3	21,3	12,7
	GG	84,4	96,8	82,9	85,7	78,7	87,3
FXII, %	AA	6,0	3,2	9,5	3,4	15,4 ²	2,7 ²
	GA	40,0	57,1	38,1	41,4	23,1	45,9
	AA+GA	46,0	60,4	47,6	44,8	38,5	48,6
	GG	54,0	39,7	52,4	55,2	61,5	51,4

Примечания: ОВТ – общая группа пациентов с венозными тромбозами, КГ – контрольная группа лиц без эпизодов венозного тромбоза, РВТ – группа «ранние венозные тромбозы», ПВТ – группа «поздние венозные тромбозы», ИВТ – группа «идиопатические венозные тромбозы», СВТ – группа «спровоцированные венозные тромбозы»; 1 – различия недостоверны (критерий z = 1,231, p = 0,218, 95 % CI: 0,000655–0,1213), 2 различия недостоверны (критерий z = 1,887, p = 0,059, 95 % CI: 0,01908–0,2349), 3 различия достоверны (критерий z = 2,439, p = 0,015, 95 % CI: 0,03628–0,2297).

Вайнберга риск развития венозного тромбоза выше более чем в 5 раз у носителей мутантного аллеля как гомозигот, так и гетерозигот в сравнении с гомозиготами аллелей дикого типа (OR = 5,648, 95 % CI: 1,245–25,628, $p = 0,01296$).

С гораздо меньшей достоверностью выявлены различия встречаемости мутации Лейдена V фактора свертывания в состоянии гомозиготы между группами пациентов с идиопатическими и спровоцированными венозными тромбозами ($p = 0,218$). При расчете ассоциативных связей внутри генотипических сочетаний по распределению Харди–Вайнберга риск развития идиопатического венозного тромбоза выше более чем в 10 раз у гомозиготных носителей мутантного аллеля в сравнении с гомозиготными носителями аллеля дикого типа (OR = 10,472, 95 % CI: 0,485–225,903, $p = 0,04482$). В группах ранних и поздних венозных тромбозов различия существуют, но они недостоверны.

Полиморфизм XII коагуляционного фактора 10976AA в гомозиготном состоянии более чем в 5 раз чаще определен у пациентов группы «идиопатические венозные тромбозы» (15,4 %) в сравнении с группой пациентов «спровоцированные венозными тромбозами» (2,7 %) ($p = 0,059$) и более чем в 2 раза чаще в группе «ранние венозные тромбозы» (9,5 %) в сравнении с группой «поздние венозные тромбозы» (3,4 %) (критерий $z = 0,804$, $p = 0,421$, 95 % CI: $-0,03684-0,1588$). Однако расчет ассоциативных связей внутри генотипических сочетаний в этих группах не дает достоверного увеличения риска развития венозного тромбоза (OR = 3,810, 95 % CI: 0,676–21,483, $p = 0,11048$). При сравнении общей группы пациентов с венозными тромбозами с контрольной группой различия хоть и присутствуют (среди гомозигот 6,0 % против 3,2 % соответственно), но они недостоверны.

Помимо основных результатов в группе генов факторов свертывания было обнаружено, что полиморфизм протромбина, являющегося сильным фактором риска по данным мировой литературы, – 20210AA в гомозиготном состоянии выявлен не был, а в гетерозиготном его встречаемость 5,3 % у пациентов с венозными тромбозами и 4,7 % в группе здоровых лиц. Такие результаты соответствуют распределению Харди – Вайнберга и, судя по всему, связаны с редкой частотой встречаемости мутантного аллеля в популяции г. Новосибирска.

Полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла. Исследование генов ферментов фолатного цикла показало, что в группе «идиопатические венозные тромбозы» выше частота встречаемости гомозиготных полиморфизмов метилентетрагидрофолат дегидрогеназы 1958GG – 40,0 % в сравнении с группой «спровоцированные венозные тромбозы» – 19,3 % ($z = 1,191$, $p = 0,052$, 95 % CI: 0,02131–0,3927), что незначительно влияет на риск развития венозного тромбоза, увеличивая его в 2 раза (OR = 2,302, 95 % CI: 0,729–7,268, $p = 0,15195$). Сходные разли-

чия теряются при сравнении групп «ранние венозные тромбозы» и «поздние венозные тромбозы» – 29,5 и 22,3 % соответственно.

В группе пациентов с идиопатическими венозными тромбозами, кроме того, найдена умеренно повышенная частота встречаемости гомозиготных полиморфизмов метилентетрагидрофолат редуктазы 677TT (21,2 %), метионин синтаза-редуктазы 66GG (22,4 %) в сравнении с группой пациентов со спровоцированными венозными тромбозами – 14,3 и 15,9 % соответственно. Тем не менее эта разница недостоверна и уменьшается при сравнении групп «ранние венозные тромбозы» и «поздние венозные тромбозы».

Однако у большинства (до 80 %) пациентов с множественными либо гомозиготными полиморфизмами системы фолатного цикла была выявлена гипергомоцистеинемия выше 12 $\mu\text{mol/L}$, с наивысшим уровнем 42 $\mu\text{mol/L}$ у пациента с тяжелым тромбозом подвздошно-бедренного сегмента с двух сторон и нижней поллой вены до уровня почечных вен.

Полиморфизм гена цистатион бета-синтазы 844 I/I в гомозиготном состоянии выявлен не был, а в гетерозиготном частота встречаемости мутантного аллеля до 5,6 %, что, как и в случае с геном протромбина, связано с редкостью мутантного аллеля в популяции г. Новосибирска.

Обсуждение результатов

На данном этапе обследования 96 пациентов с венозными тромбозами системы нижней поллой вены выявлены тенденции встречаемости определенных протромботических полиморфизмов в различных группах пациентов. В первую очередь мутация Лейдена V фактора свертывания характерна именно для идиопатических венозных тромбозов, что соответствует литературным данным [4, 5, 19]. Подобная тенденция, но в более мягкой форме, прослеживается также для генов XII коагуляционного фактора, метилентетрагидрофолат дегидрогеназы, метилентетрагидрофолат редуктазы, метионин синтаза-редуктазы. Можно предположить, что полиморфизмы именно этих генов обладают выраженным влиянием на гемостаз и ответственны за реализацию идиопатических венозных тромбозов и тромбозов в более раннем возрасте.

Начата коррекция тромбофилий у пациентов с венозными тромбозами с учетом результатов генотипирования. В первую очередь при сочетании полиморфизмов в генах фолатного цикла и гипергомоцистеинемии назначаются витамины B6, B12, фолиевая кислота. Пациентам с гомозиготными либо множественными полиморфизмами генов плазменного звена гемостаза длительно назначаются препараты группы непрямых антикоагулянтов. За два года наблюдения и лечения у данных пациентов не выявлено эпизодов ретромбоза либо тромбоэмболии легочной артерии.

Таким образом, полученные результаты отчасти отражают общую картину распределения генетических вариантов по данным мировой литературы, как-то:

связь венозных тромбозов с фактором Лейдена, выраженной гипергомоцистеинемией, обусловленной сильными либо множественными полиморфизмами генов фолатного цикла. Кроме того, выявлена тенденция корреляции ранних и идиопатических флеботромбозов с XII фактором свертывания и некоторыми ферментами фолатного цикла.

На основании полученных результатов генотипирования возможна коррекция тактики ведения пациентов с венозными тромбозами с целью профилактики рецидивов и осложнений этого заболевания. Кроме того, возможно по результатам генетического исследования прогнозировать риск развития флеботромбоза у пациентов групп риска (беременные, пациенты хирургического профиля и др.) и соответственно проводить необходимую профилактику. Тем не менее требуется дальнейшее изучение влияния генетического профиля на риск развития тромбоза системы нижней полой вены и его осложнений в других популяциях и с большим количеством наблюдений.

Список литературы

1. Балуда В. П. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика / В. П. Балуда, М. В. Балуда, А. П. Гольдберг и др. — М. ; Амстердам : Заркало-М, 1999. — С. 298.
2. Баркаган З. С. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозов антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг). Методические рекомендации / З. С. Баркаган, А. П. Мамот, И. А. Тараненко, Я. Н. Шохейт. — Барнаул, 2002. — С. 54.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М. : Практика, 1999. — С. 462.
4. Капустин С. И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоэмболизма : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Капустин Сергей Игоревич. — СПб., 2007. — 46 с.
5. Котельников М. В. Ведение больных с венозными тромбозами / М. В. Котельников. — М., 2006. — С. 102.
6. Маниатис Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. — М. : Мир, 1984. — С. 480.
7. Савельев В. С. Флебология / В. С. Савельев. — М., 2001. — С. 672.
8. Bezemer I. D. Gene Variants Associated With Deep Vein Thrombosis / I. D. Bezemer, L. A. Bare, C. J. M. Doggen, et al. // JAMA. — 2008. — Vol. 299. — P. 1306–1314.
9. Browse N. L. Diseases of the veins (second edition) / N. L. Browse, K. J. Burnand, A. T. Irvine, N. M. Wilson. — London : Arnold, 1999. — P. 774a.
10. Bucciarelli P. Risk of Venous Thromboembolism and Clinical Manifestations in Carriers of Antithrombin, Protein C, Protein S Deficiency, or Activated Protein C Resistance. A Multicenter Collaborative Family Study / P. Bucciarelli, F. R. Rosendaal, A. Tripodi, et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 1999. — Vol. 19. — P. 1026–1033.
11. Castañon M. M. Plasma homocysteine cutoff values for venous thrombosis / M. M. Castañon, A. M. Lauricella, L. Kordich, I. Quintana // Clin. Chem. Lab. Med. — 2007. — Vol. 45 — P. 232–236.
12. Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis / M. Cushman // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2005. — P. 452–457.
13. Den Heijer M. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies / M. Den Heijer, S. Lewington, R. J. Clarke // Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3. — P. 292–299.
14. Gangireddy C. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism / C. Gangireddy, J. R. Rectenwald, G. R. Upchurch, et al. // J. Vasc. Surg. — 2007. — Vol. 45. — P. 335–341.
15. Kluijtmans L. A. J. Homozygous Cystathionine β -Synthase Deficiency, Combined With Factor V Leiden or Thermolabile Methylenetetrahydrofolate Reductase in the Risk of Venous Thrombosis / L. A. J. Kluijtmans, G. H. J. Boers, B. Verbruggen, et al. // Blood. — 1998. — Vol. 91. — P. 2015–2018.
16. Margaglione M. Inherited Thrombophilic Risk Factors and Venous Thromboembolism. Distinct Role in Peripheral Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism / M. Margaglione, V. Brancaccio, D. De Lucia, et al. // Chest. — 2000. — Vol. 118. — P. 1405–1411.
17. Nelson S. M. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. / S. M. Nelson, I. A. Greer // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 2006. — Vol. 33. — P. 413–427.
18. Ray J. G. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies / J. G. Ray, D. Shmorgun, W. S. Chan // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2002. — Vol. 32. — P. 51–58.
19. Rosendaal F. R. Venous Thrombosis: The Role of Genes, Environment, and Behavior / F. R. Rosendaal // Hematology 2005 ASH Education Book. — 2005. — P. 1–12.
20. Sejersen H. M. Deep venous thrombosis-epidemiology, diagnosis and treatment / H. M. Sejersen, H. K. Nielsen, J. P. Thyssen, S. E. Husted // Ugeskr Laeger. — 2007. — Vol. 169. — P. 109–111.
21. Seligsohn U. Genetic susceptibility to venous thrombosis / U. Seligsohn, A. Lubetsky // The new England J. of Medicine. — 2001. — Vol. 344. — P. 1222–1231.
22. Smith N. L. Association of Genetic Variations With Nonfatal Venous Thrombosis in Postmenopausal Women / N. L. Smith, L. A. Hindorf, S. R. Heckbert, et al. // JAMA. — 2007. — Vol. 297. — P. 489–498.
23. Unlu Y. Hyperhomocysteinaemia as a Risk Factor for Deep Vein Thrombosis / Y. Unlu, S. Keles, N. Becit, et al. // European J. of Vasc. and Endovasc. Surg. — 2005. — Vol. 30. — P. 315–318.
24. Zoller B. Thrombophilia as a multigenic disease / B. Zoller, P. Garcia de Frutos, A. Hillarp, B. Dahlback // Haematologica. — 1999. — Vol. 84. — P. 59–70.

THE BASIC TENDENCIES OF DISTRIBUTION OF PROTHROMBOTIC POLYMORPHISMS OF GENES AT PATIENTS WITH VENOUS THROMBOSIS

A. I. Shevela, K. S. Sevostyanova, Ya. V. Novikova, H. N. Voronina

Center of New Medical Technologies Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of RAS, Novosibirsk

Till now the question on influence of separate genes on risk of development of a venous thrombosis of the low extremities remains opened. Objective: to define distribution of prothrombotic polymorphisms at patients with venous thromboses in comparison with control group, and at various groups of patients with thromboses of system of the inferior vena cava. 63 healthy and 96 patients with venous thrombosis of the low extremities divided into groups on age and a cause of illness are surveyed. Genes of factors of a plasma hemostasis and folate cycle enzymes were investigated. The raised frequency of occurrence of clotting factor V Leiden in a homozygous condition at patients with venous thromboses in comparison with control group ($p = 0,015$), and idiopathic thromboses in comparison with provoked thromboses is authentically revealed that increases risk of development venous thrombosis in 5 times ($p = 0,01296$) and in 10 times ($p = 0,04482$) for the carrier mutant allele in a homozygous condition. The similar tendency is defined for clotting factor XII ($p = 0,059$), and

to a lesser degree for some folate cycle enzymes. The data of gene analysis will help to optimise preventive maintenance and treatment of venous thromboses, but the further research of this direction is required.

Key words: venous thrombosis, gene, polymorphism, the clotting factor, folate cycle.

Контактная информация:

Севостьянова Ксения Сергеевна – ведущий инженер лаборатории персонифицированной медицины, врач-хирург Центра новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 25/4

E-mail: ksuss-vot@ngs.ru

Статья поступила 22.07.2009 г.