

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ БАЗИС «ТРИЕДИНСТВА» СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ГЕМОСТАЗА И ТРОМБОФИЛИИ

К. В. Мазайшвили, Ю. М. Стойко, Т. В. Хлевцова, В. Д. Семкин, В. А. Ангелова, А. А. Зоркин, А. В. Цыплящук

Целью данной статьи стало изучение данных современной литературы, касающихся врожденных генетических систем антикоагуляции, прокоагуляции и фибринолиза, способствующих развитию тромбозов у человека. Авторы рассматривают тромбофилию как один из эволюционно закрепленных признаков. Большое значение имеет «порог тромбообразования». Система гемостаза в статье представлена комплексом из трех блоков биохимических факторов, участвующих в тромбообразовании. Тромбофилии разделены на «сильные», «умеренные» и «мягкие». Обоснована необходимость создания и описаны принципы работы виртуальной клиники «СТОПТРОМБ».

Ключевые слова: тромбоз, тромбофилия, генетика, гемостаз, клиника «СТОПТРОМБ».

ВВЕДЕНИЕ

Проблема предупреждения венозных тромбозов и ретромбозов выросла и обострилась буквально на наших глазах [1]. Связано это и с изменением образа жизни на все более и более «сидячий», и с «эпидемией» избыточного веса в развитых странах, и с тем, что последнее десятилетие сделало высокотравматичные хирургические вмешательства (особенно с использованием искусственного кровообращения, трансплантации органов, эндопротезирования суставов и т. п.), по-сути дела, ежедневной рутиной.

На этом фоне растет процент всех хронических заболеваний, но, прежде всего, сердечно-сосудистой системы. Рост этот заставляет искать новые, более надежные способы ранней диагностики и выявления факторов риска их развития. Поскольку большая часть заболеваний сердечно-сосудистой системы манифестирует через тромбоз (артериальный или венозный), вполне закономерно и ожидаемо, что поиск факторов риска подобрался к части генома, ответственной за гемостаз.

За последнее десятилетие медицинская генетика так решительно продвинулась вперед, что нарушилось взаимопонимание между лабораторией и клиникой. На таком фоне неизбежно появилось много злоупотреблений. С одной стороны, лаборатории желают заработать на медико-генетическом консультирова-

нии и предлагают клиницистам якобы простые ответы на вопросы о причинах тромбозов/ретромбозов у конкретного пациента. С другой – сами клиницисты, желая выглядеть более компетентными в глазах коллег и пациентов, все активнее назначают «генетику на тромбофилию», не всегда понимая при этом, что данное исследование реально дает конкретному больному [2–3]. К счастью, такого рода квазидиагностика в своем большинстве никак не влияет на последующее лечение, однако бывают и врачи «перестраховщики», назначающие на основе результатов генетического тестирования избыточное, лишнее и потому вредное лечение [4].

Цель работы – изучение данных современной литературы, касающихся врожденных генетических систем антикоагуляции, прокоагуляции и фибринолиза, способствующих развитию тромбозов у человека, и обоснование необходимости создания виртуальной клиники «СТОПТРОМБ».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

«Семейную» тромбофилию описали еще в 1960-х годах [5]. Она была ассоциирована с низким уровнем антитромбина у членов одной семьи. С тех пор обнаружено порядка 250 вариантов генов, ассоциированных с дефицитом антитромбина [6]. И это совершенно

THE GENETICS OF THROMBOPHILIA: THE TRINITY OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEMOSTASIS COMPLEX

K. V. Mazayshvili, Yu. M. Stoyko, T. V. Khlevtova, V. D. Semkin, V. A. Angelova, A. A. Zorkin, A. V. Tsypliyashchyk

The study objective is the investigation of modern references concerning congenital genetic systems anticoagulation, procoagulation and fibrinolysis that contribute to the development of thrombosis in humans. The authors consider thrombophilia as one of the evolutionarily inherited characters. The three components of biochemical factors involved in clotting are represented. Thrombophilia is divided into «strong», «moderate» and «mild». The paper also covers the rationale and basic principles of the STOPTHROMB virtual clinic.

Keywords: thrombosis, thrombophilia, diagnosis, genetics, genome, hemostasis, STOPTHROMB clinic.

нормально, такая изменчивость обусловлена эволюционно и прослеживается у всех факторов свертываемости. Индивидуальная комбинация генов обуславливает разный порог заболевания у разных людей (как и при любых других мультифакторных заболеваниях). При превышении некоей меры воздействия внешней (или внутренней) среды тромбозы скорее возникают

у того, кто имеет более низкий порог для их образования (рис. 1). Любая стрессовая ситуация всегда приводит к ситуационной тромбофилии [7]. У людей с генетически обусловленным низким порогом тромбоз происходит там, где локально сходятся все компоненты части триады Вирхова. Чаще всего это бывает в венах нижних конечностей.

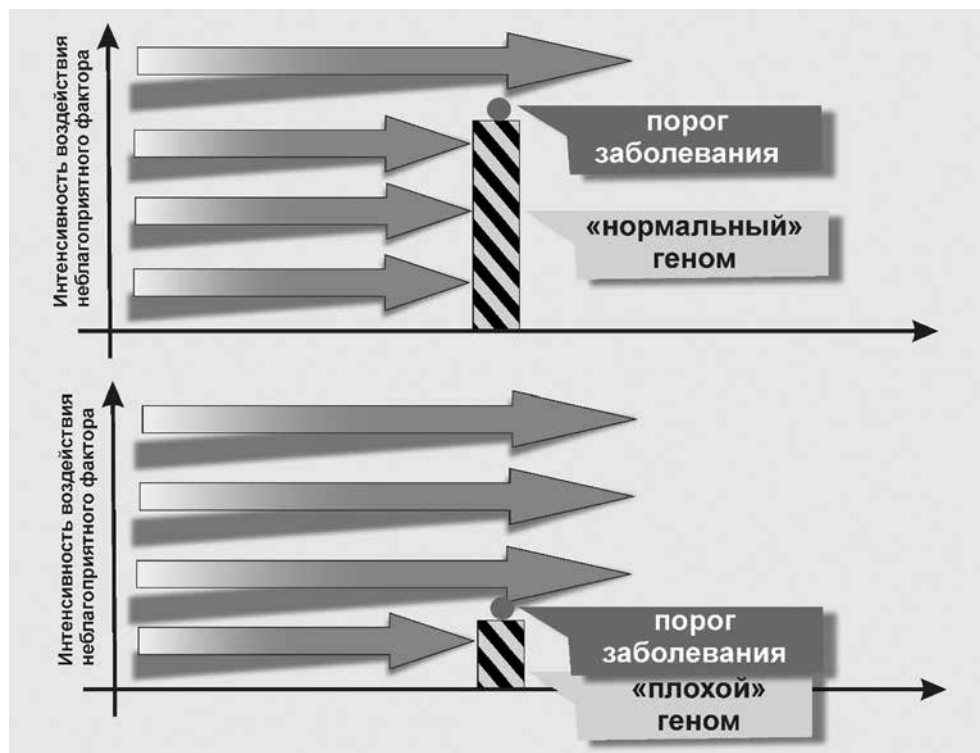


Рис. 1. Порог возникновения болезни при различном генетическом фоне

В последних Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнениях, утвержденных в 2015 г. [1], не сформулировано определение тромбофилий. Там лишь указывается, что вероятность венозного тромбоза увеличивается, если у больного имеется врожденная или приобретенная тромбофилия. И это, с нашей точки зрения, правильно, так как тромбофилия не является самостоятельной нозологической формой и, соответственно, не имеет четких диагностических критериев. На сегодняшний день вполне достаточно определить тромбофилию как наследственно (или приобретенно) обусловленный низкий порог к тромбообразованию.

Если стать на точку зрения эволюционизма, то открывается весьма интересная картина возникновения тромбофилий у людей. Система гемостаза вообще и тромбообразования в частности имела важное значение в естественном отборе у всех наших предков. Но человек имеет особенно выраженную и редкую для животного мира внутривидовую агрессию. По сути, вся наша история – это история войн и конфликтов. Человечество таким образом непрерывно селекционирует себя на протяжении последних, как минимум, 150 тысяч лет. С «запасом» надежный гемостаз при ранениях и травмах чрезвычайно важен для выживания и нет ничего удивительного в том, что он эволюционно закрепился в геноме людей. Раз так, то никого не должна смущать врожденная повышенная склонность к тромбообразованию у вида homo

sapiens. Эволюционный процесс так устроен, что победителем остается тот, кто не просто выжил, но и оставил после себя больше потомства. Что происходит с индивидуумом после выхода из репродуктивного возраста для эволюции вида не имеет значения. Поэтому за возможность передать свои гены потомкам человечество платит тромбозами у лиц более зрелого возраста.

Как и любой фактор, лежащий в векторе эволюции, система гемостаза у человеческого рода имеет значительную изменчивость структурных (и функциональных) единиц. Несомненно, что в этом многообразии случайным образом формируется непрерывный ряд людей с разной склонностью к тромбообразованию: от смертельной тромбофилии с одной стороны, до такой же смертельной гемофилии – с другой. Все остальное человечество распределено между этими крайними группами. Мы же для практического удобства разделяем этот непрерывный ряд на две большие когорты людей: с низким порогом тромбообразования (с высоким риском заболевания) и с высоким порогом (или низким риском) (рис. 1). Вторая группа не входит в предмет рассмотрения в этой статье, но на первую группу стоит обратить более пристальное внимание. Внутри этой группы мы пользуемся разделением тромбофилий, предложенное J. A. Heit, 2007 [8], по «силе» влияния на риск тромбозов. Три группы наследственных тромбофилий представлены на рис. 2. Каждого больного с тромбозом, который находится у нас под наблюдением, мы относим к одной из этих

трех групп. Такое разделение мало поможет прогнозировать развитие тромбоза у конкретного человека, тем не менее оно позволяет точно знать, кто находится в группе риска. Такого человека мы наблюдаем, настойчиво требуя соблюдать определенные рекомендации. Если не давать неблагоприятным воздействиям перехлестывать через порог, то с большей долей вероятности мы сможем уберечь такого человека от тромбозов/ретромбозов.

У всех факторов (которые являются белками), участвующих в тромбообразовании, есть гены, отвечаю-

щие за их синтез. Очень сложную систему гемостаза можно упростить и наглядно представить, как комплекс из трех блоков биохимических факторов, участвующие в тромбообразовании:

- 1) факторы антикоагулянты;
- 2) факторы прокоагулянты;
- 3) факторы фибринолиза.

Такое «триединство» факторов выделяет весь структурно-функциональный комплекс гемостаза и позволяет «разнести» по тем же трем группам гены, ответственные за их синтез (рис. 3).



Рис. 2. Три группы врожденных форм тромбофилии, разделенные по интенсивности влияния наследуемого фактора на риск тромбообразования [8]

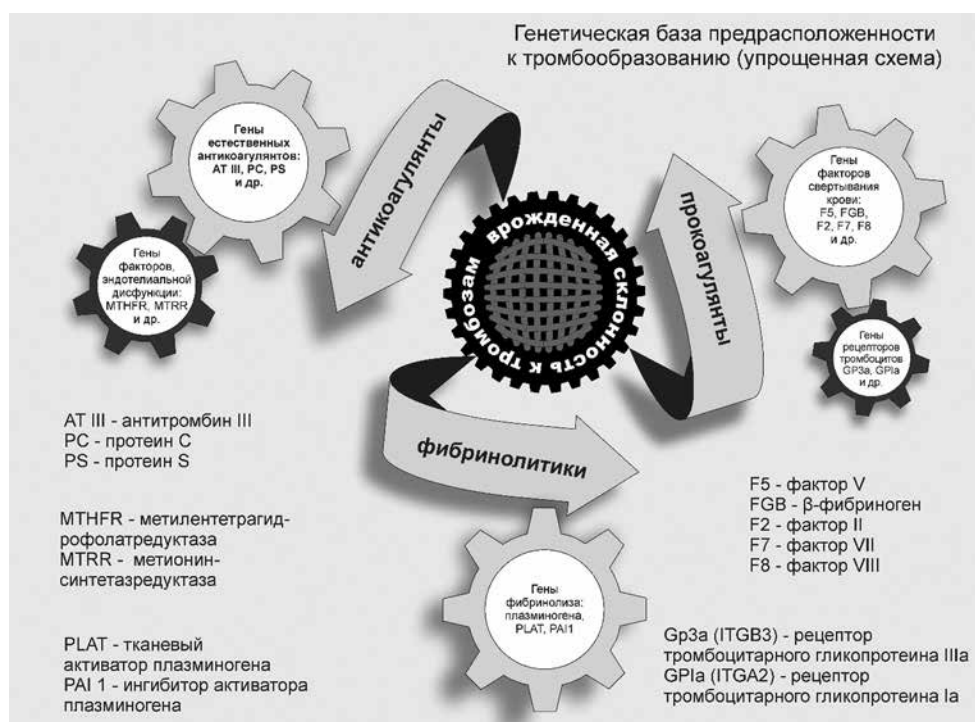


Рис. 3. Генетический базис «триединства» структурно-функционального комплекса гемостаза

К блоку естественных антикоагулянтов относятся:

1. **Антитромбин III (AT III).** Это самый мощный естественный антикоагулянт, ингибирующий, наряду с тромбином еще несколько факторов свертывания – активированные факторы IX, X, XI и XII. Дефицит AT III в общей популяции выявляют в 0,02–0,17 % случаев, среди больных тромбозами и ТЭЛА – в 0,5–4,9 % [9–12]. В семьях с наследственным дефицитом AT III тромботические осложнения возникают у 50 % «кровных» родственников. Пик тромбозов при этом состоянии приходится на возраст 15–35 лет. В целом риск тромбозов, обусловленных дефицитом AT III, превышает таковой при дефиците протеинов C, S и APC-резистентности. Гомозиготный дефицит AT III несовместим с жизнью [13].

Как и при дефиците других белков-антикоагулянтов, описаны количественный (I) и качественный (II) типы дефицита AT III. I тип характеризуется снижением общего количества и функциональной активности AT III, как правило, до 70 %. При II типе отмечается нормальный уровень AT III при сниженной его функциональной активности. Этот тип встречается у 0,03–0,04 % людей и в гетерозиготном состоянии не ассоциируется с высоким риском тромбоза [11].

2. **Протеин С.** Основной функцией протеина С является ингибирование активированных факторов свертывания V и VIII после взаимодействия с тромбином. Кофактором ингибирования является протеин S. У пациентов старше 40 лет, страдающих венозным тромбозом и/или тромбозомболическими осложнениями, тот или иной полиморфизм гена протеина С выявляется примерно в 50 % [14–15]. Наследование врожденного дефицита протеина С происходит ауто-сомно-доминантно. Мутации в генах могут реализовываться в виде двух фенотипов: сниженный синтез (тип I), когда снижается абсолютное содержание вещества в крови, и нарушенный синтез (тип II), при котором снижена его функциональная активность [9].

3. **Протеин S.** Действует как естественный анти-тромботический фактор. Играет важную роль как в механизмах, связанных с активированным протеином С, так и в механизмах, с ним не связанных [16]. Наследственный дефицит протеина S встречается у 0,5 % людей в общей популяции (в Европе) и 2–12 % пациентов с венозными тромбозами [16–17]. Наследственный дефицит протеина S могут вызвать более 200 мутаций генов, ассоциированных с ним [17–18].

К блоку естественных прокоагулянтов относятся все факторы свертывания крови. С ними ассоциировано достаточно много наследственно обусловленных тромбофилических состояний. В клинической практике имеют значения следующие факторы:

1. **Фактор V (FV).** Активированная форма фактора V (FVa) выступает в качестве кофактора для преобразования протромбина в тромбин активированным фактором X. Активация фактора V (FVa) осуществляется тромбином в присутствии ионов кальция, а его инактивация происходит под действием активированного протеина С. Лейденская мутация в гене фактора V (FV Leiden) заключается в замене гуанина на аденин в позиции 1691 (G1691A), что приводит к замене аргинина на глутамин в позиции 506 (Arg506Gln) аминокислотной последовательности белка. В результате этой мутации образуется вариант фактора V (FV Leiden), устойчивый к расщеплению под действием активированного протеина С и сохраняющий таким

образом свою активность. Это состояние получило название «АПС-резистентность» (т. е. резистентность к активированному протеину С). Установлено, что частота АПС-резистентности достаточно высока как у пациентов с ВТЭ (20–60 %), так и в группе здорового населения (5–10 %) [19–21].

Гетерозиготное носительство Лейденского варианта V фактора встречается примерно у 3 % людей в европейской популяции и связано примерно с 5-кратным увеличением риска венозного тромбоза [22]. Но крайне высокий риск развития тромбозов (по разным данным до 80 раз) имеют гомозиготные носители данной мутации [23].

2. **Фактор I (фибриноген)** – это субстрат, из которого под действием протеолитического фермента тромбина возникают нити фибрина – основа тромба. Фибриноген является одним из наиболее крупных гликопротеинов плазмы крови. Он состоит из трех пар неодинаковых полипептидных цепей (Aa, Bb и s), которые кодируются тремя отдельными генами [24]. Повышенный уровень фибриногена является значимым предиктором тромбозов [25–26].

3. **Фактор II (протромбин).** Синтез его происходит в печени и зависит от витамина К. Активированный тромбин преобразует фибриноген в фибрин с дальнейшим образованием сгустка крови, стимулирует агрегацию тромбоцитов и активирует факторы свертывания V, VII, VIII, XI и XIII. Тромбин также ингибирует коагуляцию путем активации протеина С [27–28]. Мутация гена протромбина G20210A выявляется у 2–4 % здоровых людей и у 6–8 % больных с венозным тромбозом [28].

В этот же блок «прокоагулянтов» мы внесли факторы, вызывающие эндотелиальную дисфункцию и опосредованно через нее усиливающие склонность к тромбообразованию.

Гипергомоцистеинемия – один из доказанных факторов риска развития тромбозов [14; 29]. Гомоцистеин – токсичный продукт метаболизма метионина – незаменимой аминокислоты, поступающей в организм с пищей. В норме он не накапливается в организме, благодаря ферментам, которые превращают его обратно в метионин в присутствии витаминов группы В. Мутации в генах, кодирующих эти ферменты, приводят к гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин влияет на все механизмы гемостаза, усиливая как сосудисто-тромбоцитарный, так и плазменный компоненты. Частота выявления гипергомоцистеинемии в общей популяции составляет 5 % [1]. Примерно у 50 % больных с го-моцистеинурией эпизод тромбоза глубоких вен возникает в возрасте до 30 лет [29]. Чтобы оценить, имеется ли у пациента врожденная аномалия ферментов, снижающих уровень гомоцистеина в крови, проводится исследование двух генов:

1. **Ген MTR** влияет на структуру и функцию фермента метионинсинтазы, который при участии ко-фактора витамина B12 принимает участие в реакциях фолатного цикла. Генетические нарушения приводят к повышению уровня гомоцистеина и понижению уровня S-аденозилметионина, что является определяющим фактором для развития некоторых видов акушерской патологии, а также повышенным риском тромбообразования [30–31].

2. **Ген MTRR** является геном, детерминирующим работу фермента метионинсинтаза-редуктазы, который участвует в нескольких реакциях метилирования

фолатного цикла, в том числе определяет эффективность обратного превращения гомоцистеина в метионин. Этот ген имеет определяющее значение в переводе метионинсинтазы в активную форму [30–31].

Третий блок структурно-функционального комплекса гемостаза – факторы фибринолиза:

1. Тканевой активатор плазминогена (PLAT). Основной его функцией является трансформация плазминогена в плазмин, ответственный за естественный тромболизис. При наличии мутации в его гене происходит значительное снижение выработки PLAT, что сопровождается снижением активности системы фибринолиза, повышением риска тромбозов [6; 15]

2. Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) – мутация, в структуре гена, его кодирующего, приводит к повышению активности этого фермента. В этом случае снижается эффективность функционирования системы фибринолиза, сопровождающаяся повышенным риском тромбообразования как в венозной, так и в артериальной системе [6; 15].

Кроме перечисленных, несомненно имеются дополнительные факторы, входящие в указанные блоки. Их число все время увеличивается за счет открытия новых биохимических факторов тромбофилий и выявления неизвестных ранее мутаций в генах уже описанных и изученных. Мы их сознательно не стали включать в данный перечень, так как они имеют недостаточную доказательную базу относительно их влияния на развитие тромбофилических состояний.

Большинство авторов указывают [1; 8; 32], что тромбофилию у пациента следует подозревать, если имеется:

- семейный анамнез – наличие тромбозов у ближайших родственников;
- повторные выкидыши;
- возникновение тромбозов в стандартных для обычных людей ситуациях: длительных авиаперелетах, приеме противозачаточных средств, мелких травмах;
- возникновение тромбозов без видимых причин, особенно в молодом возрасте;
- сочетание артериальных и венозных тромбозов;
- тромбозы необычной локализации (бассейн верхней полой вены, мезентериальные вены).

Подозревать тромбофилию – это одно, а проводить генетические исследования у каждого – нечто другое. Далеко не всем больным рекомендуется выполнять генетические исследования [2–3]. Так Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений предлагают осуществлять поиск врожденных тромбофилий у молодых больных (в возрасте до 50 лет), особенно в случаях, когда не удалось найти факторы, непосредственно спровоцировавшие заболевание; при возникновении венозных тромбозов во время приема пероральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии или беременности; при

рецидивирующих тромбозах [1]. Иными словами, на сегодняшний день отсутствуют четкие критерии, когда и кому следует выполнять генетическое тестирование. Зачастую это приводит к указанным выше ситуациям, когда генетические исследования назначаются как дань моде, а результаты их оцениваются врачами исходя из собственных отрывочных знаний или исключительно на основе заключения врача-генетика. При этом и рекомендации больному делаются соответствующие [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Парадокс, но современное информационное изобилие мешает практическому врачу разбираться в конкретной клинической ситуации. Чтобы облегчить эту задачу мы создали виртуальную клинику «СТОПТРОМБ», которая представляет собой коллектив врачей-генетиков и флебологов, совместно консультирующих как пациентов, так и их лечащих врачей через специальный интернет-сервис. Такой тандем генетиков и клиницистов позволяет врачам, особенно находящимся в удалении от крупных научных центров получать надежную «руку помощи» в режиме online. В группу врачей виртуальной клиники вошли сотрудники Сургутского государственного университета, Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (г. Москва), Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (г. Москва), группы флебологических центров «Антирефлюкс», ряда частных клиник и исследовательских фирм. Виртуальная клиника представляет собой базу данных о больных, которая агрегирует в себе анамнестические и катamnестические данные, результаты обследований (в том числе исследования генома) и лечения. База позволяет отслеживать пациентов в течение длительного времени, фактически – пожизненно. По мере накопления материала она станет инструментом проведения когортных исследований – длительных наблюдений за людьми, которые компроментированы в отношении венозных тромбозов. В данный момент идет набор материала, который через определенное время поможет установить критерии – кому и когда следует назначать генетическое тестирование. Далее каждый больной может быть отнесен к одной из трех групп с разными порогами к тромбообразованию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изучения анамнеза и катamnеза массива базы данных для каждой из трех групп обследованных из каждого блока биохимических факторов, участвующих в тромбообразовании, станет возможным установить соответствующие им режимы диспансерного наблюдения. Мы надеемся, что это будет началом того, что называется персонифицированной медициной во флебологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т. 9. № 2. С. 4–52.
2. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011. Vol. 2011. P. 150–155.
3. Orth M., Schlatterer K. Pros and cons of thrombophilia testing // LaboratoriumsMedizin. 2013. Vol. 37. № 2. P. 117–124.
4. Favaloro E. J. The utility of thrombophilia testing // Clin Chem Lab Med. 2014. Vol. 52. № 4. P. 495–497.
5. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia // Thromb Diath Haemorrh. 1965. Vol. 13. P. 516–530.
6. Khan S., Dickerman J. D. Hereditary thrombophilia // Thromb. 2006. Vol. 4. № 1. P. 15.
7. Selye H. Stress without distress // Society, stress, and disease. 1987. Vol. 5. P. 257–262.
8. Heit J. A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management // Hematology. 2007. Vol. 2007. № 1. P. 127–135.
9. De Stefano V., Finazzi G., Mannucci P. M. Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, Clinical Syndromes, and Management // Blood. 1996. Vol. 87. № 9. P. 3531–3544.
10. Melissari E., Monte G., Lindo V. S., Pemberton K. D., Wilson N. V., Edmondson R., Das S. Congenital thrombophilia among patients with venous thromboembolism // Blood Coagul Fibrinolysis. 1992. Vol. 3. № 6. P. 749–758.
11. Picard V., Nowak-Göttl U., Biron-Andreani C., Fouassier M., Frere C., Goualt-Heilman M., de Maistre E., Regina S., Rugeri L., Ternisien C., Trichet C., Vergnes C., Aiach M., Alhenc-Gelas M. Molecular bases of antithrombin deficiency: twenty-two novel mutations in the antithrombin gene // Hum Mutat. 2006. Vol. 27. № 6. P. 600.
12. Tosetto A., Frezzato M., Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project // Thromb Haemost. 2003. Vol. 1. № 8. P. 1724–1729.
13. Khor B., Van Cott E. M. Laboratory tests for antithrombin deficiency // Am J Hematol. 2010. Vol. 85. № 12. P. 947–950.
14. Rosendaal F. R. Venous thrombosis: a multicausal disease // Lancet. 1999. Vol. 353. № 9159. P. 1167–1173.
15. Сушкевич Г. Н. Патологические системы гемостаза и принципы их коррекции при тромбофилиях различного генеза. Кубань ; Краснодар : Совет, 2010. 240 с.
16. Marlar R. A., Gausman J. N. Protein S abnormalities: A diagnostic nightmare // Am J Hematol. 2011. Vol. 86. № 5. P. 418–421.
17. De Frutos P. G., Fuentes-Prior P., Hurtado B., Sala N. Molecular basis of protein S deficiency // Thromb Haemost. 2007. Vol. 98. № 3. P. 543–556.
18. Pintao M. C., Ribeiro D. D., Bezemer I. D., Garcia A. A., De Visser M. C., Doggen C. J. M., Lijfering W. M., Reitsma P. H., Rosendaal F. R. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study // Thromb Haemost. 2015. Vol. 122. № 18. P. 3210–3220.
19. Griffin J. H., Evatt B., Wideman C., Fernández J. A. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients // Blood. 1993. Vol. 82. № 7. P. 1989–1993.
20. Koster T., Vandenbroucke J., Rosendaal F., de Ronde H., Briët E., Bertina R. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study // Lancet. 1993. Vol. 342. № 8886–8887. P. 1503–1506.
21. Svensson P. J., Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis // N Engl J Med. 1994. Vol. 330. № 8. P. 517–522.
22. Rosendaal F. R., Reitsma P. H. Genetics of venous thrombosis // Thromb. Haemost. 2009. Vol. 7. № 1. P. 301–304.
23. Rosendaal F. R., Koster T., Vandenbroucke J. P., Reitsma P. H. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance) // Blood. 1995. Vol. 85. № 6. P. 1504–1508.
24. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань : Фен, 2000. 364 с.
25. de Visser M. C. H., van Minkelen R., van Marion V., den Heijer M., Eikenboom J., Vos H. L., Slagboom P. E., Houwing-Duistermaat J. J., Rosendaal F. R., Bertina R. M. Genome-wide linkage scan in affected sibling pairs identifies novel susceptibility region for venous thromboembolism: Genetics in familial thrombosis study // Thromb Haemost. 2013. Vol. 11. № 8. P. 1474–1484.
26. Hassouna H. I. Thrombophilia and hypercoagulability // Med Princ Pract. 2009. Vol. 18. № 6. P. 429–440.
27. Duga S., Salomon O. Congenital Factor XI Deficiency: an Update // Semin Thromb Hemost. 2013 № 39 (6) P. 621–631.
28. Simone B. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls // Eur J Epidemiol. 2013. Vol. 8. № 28. P. 621–647.
29. Den Heijer M. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis // N Engl J Med. 1996. Vol. 334. № 12. P. 759–762.
30. Karmadonova N. A., Shilova A. N., Kozyreva V. S., Subbotovskaya A. I., Klevanets J. E., Karpenko A. A. Association of folate metabolism gene polymorphisms and pulmonary embolism: A case-control study of West-Siberian population // Thromb. Res. 2015. Vol. 135. № 5. P. 788–795.
31. Nazki F. H., Sameer A. S., Ganaie B. A. Folate: Metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases // Gene. 2014. Vol. 533. № 1. P. 11–20.
32. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2011. Vol. 31. № 3. P. 275–281.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мазайшвили Константин Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии Медицинского института, Сургутский государственный университет, научный руководитель Флебологического центра «Антирефлюкс», г. Москва; e-mail: nmspl322@gmail.com.

Стойко Юрий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой хирургии с курсом травматологии, ортопедии и эндокринной хирургии, главный хирург Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва; e-mail: ystoyko@mail.ru.

Хлевцова Татьяна Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург, флеболог, главный врач Флебологического центра «Антирефлюкс», г. Москва; флеболог в Консультативно-диагностическом центре «Арбатский» Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва; e-mail: doc_htv@mail.ru.

Семкин Василий Дмитриевич – хирург-флеболог Флебологического центра «Антирефлюкс», г. Москва; e-mail: vasily-med@mail.ru.

Ангелова Виктория Александровна – хирург-флеболог Флебологического центра «Антирефлюкс», г. Москва; e-mail: vika.pushkarskaya@gmail.com.

Зорькин Алексей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: az_99@mail.ru.

Цыплящук Александра Владимировна – кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург, флеболог, заведующая флебологическим отделением в Консультативно-диагностическом центре «Арбатский» Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва; e-mail: vascul@yandex.ru.

ABOUT AUTHORS

Mazayshvili Konstantin Vitalyevich – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Faculty Surgery, Medical Institute, Surgut State University, Director for Research, Antireflux Medical Center, Moscow; e-mail: nmspl322@gmail.com.

Stoyko Yuri Michaylovich – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head, Department of Surgery, Chief Surgeon, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow; e-mail: ystoyko@mail.ru.

Khlevtova Tatyana Valeryevna – PhD (Medicine), vascular surgeon, phlebologist, Director, Antireflux Medical Center, Moscow, Phlebologist, Arbatsky Medical Center, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow; e-mail: doc_htv@mail.ru.

Semkin Vasily Dmitrievich – vascular surgeon, phlebologist, Antireflux Medical Center, Moscow; e-mail: vasily-med@mail.ru.

Angelova Viktoria Alexandrovna – vascular surgeon, Phlebologist, Antireflux Medical Center, Moscow; e-mail: vika.pushkarskaya@gmail.com.

Zorkin Alexey Aleksandrovich – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Faculty Surgery, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: az_99@mail.ru.

Tsyplyashchyk Alexandra Vladimirovna – PhD (Medicine), vascular surgeon, phlebologist, Head, Department of Phlebology, Arbatsky Medical Center, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow; e-mail: vascul@yandex.ru.