

На правах рукописи

Севостьянова Ксения Сергеевна

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

14.01.17 – хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск)

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Егоров Вадим Анатольевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
Шумков Олег Анатольевич
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, ведущий научный сотрудник лаборатории оперативной лимфологии
доктор медицинских наук
Сафонов Виталий Алексеевич
НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» ОАО «Российские железные дороги», заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма кардиологического центра

Ведущее учреждение: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Москва)

Защита состоится «_____» _____ 2012 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «____» _____ 2012 года

Ученый секретарь диссертационного совета

М.Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Венозный тромбоз – заболевание мультифакториальное [Савельев В.С., 2001; Browse N.L. et al., 1999; Esmon C.T., 2009; Rosendaal F.R., 2005]. Основные факторы риска: возраст, оперативные вмешательства, сопутствующие онкологические заболевания, ожирение, сердечная недостаточность, заболевания легких.

По данным разных источников, частота развития венозных тромбозов: 28 % – 30 % у пациентов общехирургического профиля; 40 % – 80 % при травматологических и ортопедических вмешательствах; 11 % – 38 % урологических пациентов; 14 % – 29 % при гинекологических вмешательствах; до 30 % у нейрохирургических пациентов; до 69 % при политравме; 20 % – 80 % терапевтических пациентов; 50 % и более у больных с висцеральными формами рака [Балуда В.П. с соавт., 1999; Заболотских И.Б. с соавт., 2008; Gangireddy C. et al., 2007; Browse N.L. et al., 1999].

Тромбоэмболия легочной артерии – 3-я по частоте причина смерти населения после инфаркта миокарда и инсульта. До 90 % случаев источником возникновения тромбоэмболии легочной артерии является венозный тромбоз в бассейне нижней полой вены [Балуда В.П. с соавт., 1999; Заболотских И.Б. с соавт., 2008; Савельев В.С., 2001; Baglin T., 2009; Browse N.L. et al., 1999; Naess I.A. et al., 2007].

Второе после тромбоэмболии легочной артерии грозное осложнение тромбоза глубоких вен нижних конечностей – посттромбофлебитический синдром, который развивается у 35 % – 69 % больных в первые три года после возникновения венозного тромбоза и 49 % – 100 % в течение 5-10 лет [Балуда В.П. с соавт., 1999; Кириенко А.И. с соавт., 2007; Савельев В.С., 2001].

Частота рецидивов флеботромбоза составляет в среднем около 5 % – 10 % ежегодно после отмены антикоагулянтной терапии. Предотвращение рецидива тромбоза глубоких вен нижних конечностей достигается путем устранения либо нивелирования факторов, провоцирующих тромбообразование [Кириенко А.И. с соавт., 2007; Котельников М.В., 2006; Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2010; Vossen C.Y. et al., 2005].

Тромбозы часто ассоциированы с наследственной тромбофилией [Котельников М.В., 2006; Rosendaal F.R. et al., 2009; Rosendaal F.R., 2005]. По дан-

ным мировой литературы, наиболее достоверная корреляция повышенного риска венозных тромбозов связана с мутацией Лейдена V фактора коагуляции, протромбина, состояний дефицита естественных антикоагулянтов: протеинов C и S, антитромбина III; антифосфолипидного синдрома [Котельников М.В., 2006; Макацария А.Д., 2011; Gohil R. et al., 2009].

Даже не смотря на тромботическую настороженность и активные меры профилактики, у хирургических пациентов риск венозного тромбоза остается в 4-6 раз выше в сравнении с основной популяцией [Rosendaal F.R., 2005]. В настоящее время по согласительным документам многих стран врожденная тромбофилия является показанием к коррекции сроков назначения антикоагулянтов [Баркаган З.С. с соавт., 2002; Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромботических осложнений, 2010].

Цель исследования. Выявить генетические факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей у хирургических пациентов.

Задачи исследования

1. Определить у хирургических пациентов г. Новосибирска влияние генетических полиморфизмов на риск развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

2. Определить у хирургических пациентов г. Новосибирска генетические полиморфизмы, не влияющие на риск развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

3. Определить тактику профилактики венозных тромботических осложнений при планировании оперативного лечения на основании результатов генетического анализа.

4. Определить панель генетического тестирования у пациентов со свершившимся тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Научная новизна. Впервые на большом количестве хирургических пациентов г. Новосибирска (306 человек) показано влияние на риск развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей следующих генетических полиморфизмов, увеличивающих риск развития венозного тромбоза: диких аллелей полиморфизмов генов-фибриногена (G455A), тканевого активатора плазминогена (C-7351T), метионин синтазы-редуктазы (C66T).

Доказано отсутствие влияния на риск развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей следующих полиморфизмов: тромбоцитарного гликопро-

теина 1ba (VNTR), тромбоцитарного гликопротеина 1a (C807T), тромбоцитарного гликопротеина IIIa (T1565C), VII фактора свертываемости крови (G10976A), XII коагуляционного фактора (C46T), протромбина (G20210A), ингибитора активатора плазминогена (675G/5G), метилентетрагидрофолат редуктазы (A1958C), метилентетрагидрофолат дегидрогеназы (G1958A), цистатион бета-синтазы (844 D/I), метионин редуктазы (A2756G).

Обоснована необходимость коррекции тактики профилактических мероприятий венозных тромбоэмболических осложнений на основании результатов генетического анализа при планировании оперативного вмешательства. Определены изменения генетической панели тестирования врожденных тромбофилий у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Положения, выносимые на защиту

1. У хирургических пациентов в популяции г. Новосибирска риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей увеличивают полиморфизмы: 1691A (мутация Лейден) фактора V свертывания до 5 раз, 677T метилентетрагидрофолат редуктазы до 2-х раз, G455 фибриногена до 1,5 раз, C-7351 тканевого активатора плазминогена до 1,5 раз, A66 метионин синтазы-редуктазы до 1,4 раз.

2. Полиморфизмы генов тромбоцитарных гликопротеинов (Gp1ba VNTR, Gp1a C807T, GpIIIa T1565C), G20210A протромбина, G10976A VII коагуляционного фактора, C46T XII коагуляционного фактора, 675 4G/5G ингибитора активатора плазминогена, A1958 G метилентетрагидрофолат редуктазы, G1958A метилентетрагидрофолат дегидрогеназы, 844 D/I цистатион бета-синтазы, A2756G метионин редуктазы не оказывают достоверного влияния на риск развития венозного тромбоза у хирургических пациентов в популяции г. Новосибирска.

3. Наличие у хирургических пациентов полиморфизмов: 1691A фактора V свертывания, 677T метилентетрагидрофолат редуктазы, G455 фибриногена, C-7351 тканевого активатора плазминогена, A66 метионин синтазы-редуктазы, – является врожденной тромбофилией и критерием увеличения стратификационного класса риска венозных тромбоэмболических осложнений.

4. В генетическую панель тестирования врожденной тромбофилии пациентам с тромбозом глубоких вен нижних конечностей необходимо дополнительно включить кроме полиморфизмов фактора V свертывания (мутация Лейден), C677T метилентетрагидрофолат редуктазы и G20210A протромбина также полиморфизмы G455A фибриногена, C-7351T тканевого активатора плазмино-

гена и A66G метионин синтазы-редуктазы.

Внедрение результатов. Полученные результаты внедрены в практику работы хирургического отделения и амбулаторной хирургической службы АНО «Центр новых медицинских технологий в Академгородке», клинического отдела Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, (г. Новосибирск), а также в учебный процесс кафедры хирургических болезней медицинского факультета Новосибирского государственного университета.

Практическая значимость. Медико-социальная значимость полученных результатов заключается в оценке риска развития тромбоза среди хирургических пациентов г. Новосибирска, которым планируется оперативное лечение, и среди пациентов с венозным тромбозом, а также возможности с учетом генетической картины проводить патогенетическую профилактику венозных тромбозно-эмболических осложнений у хирургических пациентов, рецидивов тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и одобрены на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы флебологии. Распространенный перитонит» (Барнаул, 2007), на III Международной конференции «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2007, 2009, 2010), на Седьмой научно-практической конференции врачей «Современные лечебные и диагностические методы в медицинской практике» (Новосибирск, 2008), на Всероссийской научно-практической конференции «Посттромботическая болезнь» (Санкт-Петербург, 2009), на Научно-практической конференции «Третий съезд хирургов Сибири и Дальнего Востока» (Томск, 2009), на Всероссийской конференции с международным участием «Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2009), на Пятнадцатом всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2009), на Восьмой конференции ассоциации флебологов России с международным участием (Москва, 2010), на Научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения венозных и артериальных тромбозов» (Санкт-Петербург, 2010).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 38 печатных работ, из них 8 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследований.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки

Российской Федерации в рамках выполнения работ по государственному контракту № 16.512.11.2099 «Исследование возможности использования генных и клеточных подходов в диагностике, профилактике и лечении тромбозомболических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний для снижения уровня смертности и ранней инвалидизации трудоспособного населения РФ».

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 100 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы, 2 рисунка и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В список литературы включено 220 источников, из них 21 отечественных авторов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом клинического отдела АНО «Центр новых медицинских технологий в Академгородке» Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 2 от 04.06.2010). Каждый пациент перед началом исследования подписал информированное согласие на участие в нем.

Дизайн исследования. Многоцентровое, ретроспективное, открытое исследование.

Для определения прогностической значимости выбранных молекулярно-генетических изменений проведен анализ результатов генотипирования 219 хирургических пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей и 87 пациентов группы сравнения.

Группу хирургических пациентов составили 219 пациентов с тромбозами глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей среднего возраста 48,5 лет (медиана 49 лет), из них пациенты возраста до 45 лет составили 93 человека (42,5 % от общей группы). Внутри группы женщины и мужчины распределились практически поровну – 51,6 % и 48,4 % соответственно. Из анамнестических данных, наиболее частыми факторами, спровоцировавшими развитие тромбоза глубоких вен нижних конечностей, были: предшествующее оперативное вмешательство (65,4 %), ожирение 3 степени (10,0 %), травма (9,6 %), прием гормональных препаратов (4,5 %), беременность (4,1 %), наличие сопутствующего онкологического заболевания (3,6 %), длительный постельный режим на фоне сопутствующего соматического заболевания (1,3 %).

Группу сравнения представили 87 человек возраста старше 50 лет (средний возраст 62,4 лет, медиана – 61 лет). Все пациенты имели такой фактор риска, как оперативное вмешательство; 51 человек (58,6 %) – сопутствующую онкологическую патологию.

Фоновое обследование пациентов проводили при отборе в группы исследования: физикальное обследование, инструментальное обследование (ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей). Специальное исследование – генотипирование. В качестве материала исследования использована периферическая кровь пациентов с тромбозом глубоких вен и основной группы, полученная путем пункции локтевой вены. Проводился анализ 16 генетических позиций: Gp1ba – тромбоцитарный гликопротеин 1ba, VNTR; Gp1a – тромбоцитарный гликопротеин 1a, C807T; GpIIIa – тромбоцитарный гликопротеин IIIa, T1565C; FGB – фибриноген, G455A; FII – протромбин, G20210A; FV – V фактор свертываемости крови, G1691A; FVII – VII фактор коагуляции, G10976A; FXII - XII коагуляционный фактор, C46T; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена, 675 4G/5G; PLAT - тканевой активатор плазминогена, C-7351T; CBS – цистатион бета-синтаза, 844 D/I; MTHFD – метилентетрагидрофолат дегидрогеназа, G1958A; MTHFR – метилентетрагидрофолат редуктаза, A1298G; MTHFR – метилентетрагидрофолат редуктаза, C677T; MTR – метионин редуктаза, A2756G; MTRR – метионин синтаза-редуктаза, A66G.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере. Частоты встречаемости аллелей и генотипов определяли прямым подсчетом. Статистическая значимость различий встречаемости генотипов между группами оценивалась по критерию $z - \chi^2$ для долей (программа БИО-СТАТ). Оценка 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. Для расчета коэффициента “отношения шансов” (OR – odds ratio) с 95 % доверительным интервалом (CI – confidence interval) и p-значения проводилось с помощью компьютерной программы, доступной в Интернете на сайте: <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По полученным данным статистически значимых различий между обследованными группами по частотам полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Частоты полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов

Гены	аллели	ТГВ (%)	ГС (%)	z / p
Gp1ba	ТТ	1,4	0	0,5 / 0,64
VNTR	СТ	2,8	1,1	0,5 / 0,64
	СС	95,8	98,9	1,0 / 0,31
Gp1a	ТТ	13,7	17,2	0,6 / 0,55
C807T	СТ	44,5	50,6	0,8 / 0,4
	СС	41,8	32,2	1,4 / 0,15
Gp3a	СС	5,2	1,1	1,3 / 0,18
T1565C	ТС	27,0	22,9	0,6 / 0,55
	ТТ	67,8	76	1,3 / 0,2

Примечания: z – критерий z; p – вероятность

Полиморфизм 455А гена фибриногена является протекторным в отношении развития венозного тромбоза у хирургических пациентов в сравнении с группой сравнения (табл. 2). Носители дикого аллеля G455 имеют относительный риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей до 1,5 раз выше ($OR = 1,5$, $C.I. = [1,035-2,287]$, $p < 0,05$).

Данные распределения полиморфизма G20210А гена протромбина не показали его влияния на развитие венозного тромбоза. Кроме того, в обследованной популяции не было найдено ни одного гомозиготного носителя мутантного аллеля.

Статистически значимые отличия выявлены в отношении более частой встречаемости носительства мутантного аллеля V коагуляционного фактора в группе хирургических пациентов. Таким образом, носительство мутантного полиморфизма увеличивало риск развития заболевания до 5 раз ($OR = 5,1$, $C.I. = [1.537-17.227]$, $p < 0,05$).

Изучение распределения аллелей G10976А VII фактора свертывания, С46Т XII коагуляционного фактора, 675 4G/5G гена PAI-1 между основной группой и группой сравнения значимых отличий не показало (табл. 2).

По полученным данным (табл. 2), мутантный аллель – 7351Т гена тканевого активатора плазминогена в гетерозиготном состоянии чаще встречается у

пациентов группы сравнения. Этот полиморфизм обладает слабым протекторным влиянием на развитие венозного тромбоза в сравнении с основной группой (OR = 0,6, C.I. = [0.433 – 0.948], $p < 0,05$). Носители дикого аллеля имеют, соответственно, полуторакратный риск развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей (OR = 1,5, C.I. = [1.055 – 2.310], $p < 0,05$).

Таблица 2

Частоты полиморфизмов генов плазменного звена гемостаза

Гены	аллели	ТГВ (%)	ГС (%)	z / p
FGB G455A	AA	6,3	6,9	-0,06 / 0,9
	GA	31,5**	45,9**	2,3 / 0,03
	GG	62,2**	47,2**	2,3 / 0,02
FII G20210A	AA	0	0	0 / 0
	GA	5,0	6,9	0,4 / 0,76
	GG	95,0	93,1	0,4 / 0,76
FV G1691A	AA	1,4	0	0,4 / 0,63
	GA	14,2**	3,4**	2,5 / 0,01
	GG	84,4**	96,6**	2,7 / 0,006
FVII G10976A	AA	1,9	0	0,7 / 0,45
	GA	17,3	23,0	0,9 / 0,32
	GG	80,8	77,0	0,6 / 0,66
FXII C46T	TT	6,3	9,2	0,6 / 0,52
	CT	43,7	41,4	0,2 / 0,81
	CC	50,0	49,4	-0,02 / 0,97
PAI-1 675 5G/4G	4G4G	22,4	21,8	-0,04 / 0,97
	5G4G	52,4	47,1	0,7 / 0,48
	5G5G	25,2	31,1	0,9 / 0,36
PLAT C-7351T	TT	5,2	8,0	0,7 / 0,51
	CT	34,8*	46,0*	1,7 / 0,09
	CC	60,0**	46,0**	2,1 / 0,04

Примечания: z – критерий z; p – вероятность

Из шести исследованных позиций генов ферментов фолатного цикла (табл. 3) статистически значимые отличия распределения найдены у гомозиготных носителей по полиморфизму A1298G гена метилентетрагидрофолат редуктазы – мутантный вариант аллеля чаще выявлен у хирургических пациентов с тромбозом глубоких вен. Влияния данного полиморфизма на риск развития заболевания обнаружено не было.

Носители аллеля 677Т гена метилентетрагидрофолат редуктазы имели полуторакратный риск развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей ($OR = 1,5$, $C.I. = [1.015 - 2.202]$, $p < 0,05$). В сравнении с гомозиготными носителями дикого варианта аллеля величина риска увеличивалась до двух раз у гетерозиготных носителей полиморфизма ($OR = 2,2$, $C.I. = [1.291 - 3.854]$, $p < 0,05$).

Таблица 3

Частоты полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла

Гены	аллели	ТГВ (%)	ГС (%)	z / p
CBS 844 D/I	II	0	0	99,9 / 0
	DI	12,3	19,8	1,5 / 0,13
	DD	87,7	80,2	1,5 / 0,13
MTHFD G1958A	GG	26,5	23,3	0,4 / 0,66
	AG	47,0	57,0	1,4 / 0,15
	AA	26,5	19,7	1,1 / 0,27
MTHFR A1298G	GG	14,9*	7,0*	1,7 / 0,09
	AG	43,3	48,8	0,7 / 0,45
	AA	41,8	44,2	0,2 / 0,79
MTHFR C677T	TT	11,4	11,6	-0,15 / 0,88
	CT	48,4**	31,4**	2,6 / 0,01
	CC	40,2**	57,0**	2,5 / 0,01
MTR A2756G	GG	3,9	5,8	0,4 / 0,67
	AG	25,5	33,7	1,3 / 0,19
	AA	70,6	60,5	1,6 / 0,12
MTRR A66G	GG	25,3*	36,0*	1,7 / 0,06
	AG	50,2	47,7	0,3 / 0,79
	AA	24,5	16,3	1,4 / 0,16

Примечания: z – критерий z; p – вероятность.

Напротив, аллель 66G гена метионин синтазы-редуктазы обладает слабым протекторным действием на развитие венозного тромбоза (табл. 3). Относительный риск развития заболевания в общем для носителей мутантного варианта полиморфизма составил 0,7 ($C.I. = [1.216 - 3.329]$, $p < 0,05$, соответственно относительный риск для носителей полиморфизма 66A равен 1,4 ($C.I. = [1.007 - 2.051]$, $p < 0,05$).

Значимых различий в распространенности и влияния на риск развития венозного тромбоза полиморфизмов генов метилентетрагидрофолат дегидроге-

назы, метионин редуктазы, цистатион бета-синтазы выявлено не было. В обследованной популяции не было найдено ни одного гомозиготного носителя редкого аллеля 844 I гена цистатион бета-синтазы (табл. 3).

Поскольку в ходе исследования было достоверно доказано, что определенные генетические полиморфизмы достоверно увеличивают риск венозного тромбоза у хирургических пациентов, то с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) необходимо рекомендовать поведение предоперационного генетического анализа. На основании результатов анализа, при выявлении у пациента полиморфизмов, увеличивающих риск венозного тромбоза, необходимо расценивать эти данные как дополнительный риск послеоперационного развития тромбоэмболических осложнений и увеличивать класс (рис. 1) по схеме стратификационного риска ВТЭО, разработанного Ассоциацией флебологов России.

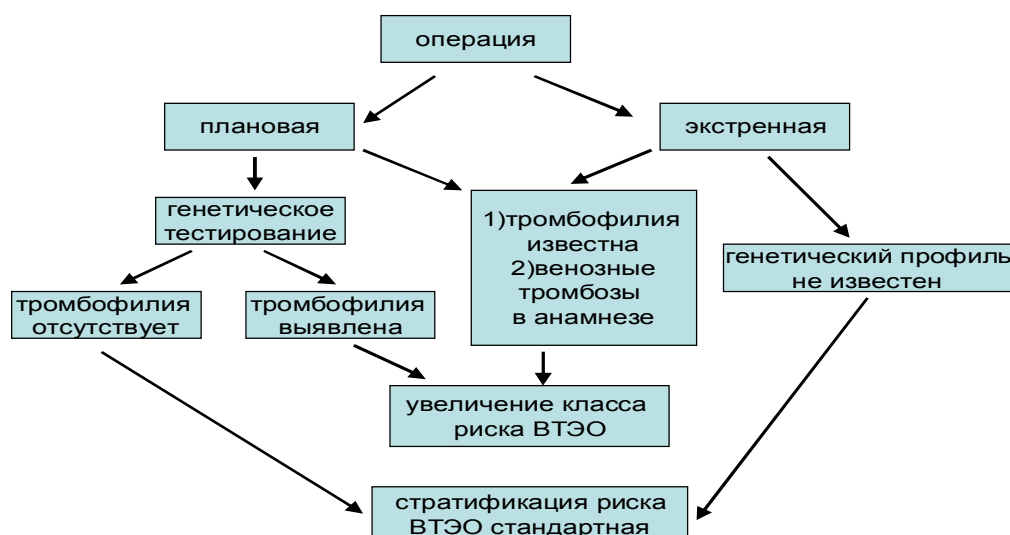


Рис 1. Алгоритм определения послеоперационного риска ВТЭО

Из-за длительности выполнения генетического анализа его результаты не применимы в экстренной хирургии. Соответственно, в таких ситуациях необходимо ориентироваться на стандартные рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. У хирургических пациентов в популяции г. Новосибирска риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей увеличивают полиморфизмы: 1691А (мутация Лейден) фактора V свертывания до 5 раз, 677Т метилентетрогидрофолат редуктазы до 2-х раз, G455 фибриногена до 1,5 раз, С-7351 тканевого активатора плазминогена до 1,5 раз, А66 метионин синтазы-редуктазы до 1,4 раз.

2. Полиморфизмы генов тромбоцитарных гликопротеинов (Gp1ba VNTR, Gp1a C807T, GpIIIa T1565C), G20210A протромбина, G10976A VII коагуляционного фактора, C46T XII коагуляционного фактора, 675 4G/5G ингибитора активатора плазминогена, A1958 G метилентетрагидрофолат редуктазы, G1958A метилентетрагидрофолат дегидрогеназы, 844 D/I цитатин бета-синтазы, A2756G метионин редуктазы не оказывают достоверного влияния на риск развития венозного тромбоза у хирургических пациентов в популяции г. Новосибирска.

3. Наличие у хирургических пациентов полиморфизмов: 1691A фактора V свертывания, 677T метилентетрагидрофолат редуктазы, G455 фибриногена, C-7351 тканевого активатора плазминогена, A66 метионин синтазы-редуктазы, – является врожденной тромбофилией и критерием увеличения стратификационного класса риска венозных тромбоэмболических осложнений.

4. В генетическую панель тестирования врожденной тромбофилии пациентам с тромбозом глубоких вен нижних конечностей необходимо дополнительно включить кроме полиморфизмов фактора V свертывания (мутация Лейден), C677T метилентетрагидрофолат редуктазы и G20210A протромбина, также полиморфизмы G455A фибриногена, C-7351T тканевого активатора плазминогена и A66G метионин синтазы-редуктазы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хирургическим пациентам необходимо проводить генетическое тестирование перед планированием оперативного лечения. Наличие таких генетических полиморфизмов, как фактор V свертывания (мутация Лейден), мутантный аллель 677T метилентетрагидрофолат редуктазы, дикие аллели полиморфизмов генов – фибриногена (G455A), тканевого активатора плазминогена (C-7351T), метионин синтазы-редуктазы (C66T) у хирургических пациентов необходимо расценивать как дополнительный фактор риска развития венозных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде и увеличивать им класс стратификационного риска по классификации Ассоциации флебологов России, соответственно проводить антитромботические периоперационные мероприятия.

2. Пациентов с мутацией Лейден фактора V свертывания, как имеющего наиболее выраженное влияние на риск развития венозного тромбоза, необходимо относить к высокому классу стратификационного риска по классификации Ассоциации флебологов России, соответственно проводить антитромботи-

ческие периоперационные мероприятия..

3. Пациентам с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, имеющим такие генетические изменения, как фактор V свертывания (мутация Лейден), мутантный аллель 677Т метилентетрагидрофолат редуктазы, дикие аллели полиморфизмов генов – фибриногена (G455A), тканевого активатора плазминогена (С-7351Т), метионин синтазы-редуктазы (С66Т) необходима индивидуальная коррекция сроков антикоагулянтной терапии заболевания.

4. Пациентам с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, имеющим такие генетические полиморфизмы, как мутантный аллель 677Т метилентетрагидрофолат редуктазы, дикий аллель полиморфизма гена метионин синтазы-редуктазы (С66Т) необходимо обследовать на наличие гипергомоцистеинемии и при выявлении высокого уровня гомоцистеина крови назначать препараты фолиевой кислоты и витаминов группы В.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В. Венозные тромбозы: причины и тактика лечения // **Вестник НГУ**. 2008. Т. 6. № 1. С. 84-90, автора – 0,22 п.л.

2. Шевела А.И., Лифшиц Г.И., Новикова Я.В., **Севостьянова К.С.** Антикоагулянтная терапия: можно ли избежать катастрофы? // **Вестник НГУ**. 2008. Т. 6. № 2. С. 44-47, автора – 0,13 п.л.

3. Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В. Генотипирование при венозных тромбозах: pro et contra // **Флебология**. 2008. Т.2. №2. С. 19-24, автора – 0,19 п.л.

4. Шевела А.И., Лифшиц Г.И., Новикова Я.В., **Севостьянова К.С.** Фармакогенетические основы применения варфарина // **Флебология**. 2008. Т.2. №3. С. 35-37, автора – 0,09 п.л.

5. Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В., Филиппенко М.Л. Генетические факторы риска венозного тромбоза // **Новости Хирургии**. 2010.Т. Т. 18. №3. С. 58-65, автора – 0,25 п.л.

6. Шевела А.И., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В., Воронина Е.Н. Основные тенденции распределения протромботических полиморфизмов генов у пациентов с флеботромбозами г. Новосибирска // **Экология человека**. 2010. №7. С. 36-41, автора – 0,19 п.л.

7. Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В., Филиппенко М.Л. Флеботромбоз и врожденная тромбофилия. // **Ангиология и сосудистая хирургия**. 2011.№ 5. С. 95-99, автора – 0,16 п.л.

8. Бурлева Е.П., Новикова Я.В., **Севостьянова К.С.**, Воронина Е.Н., Белова А.Д. Варианты клинического течения венозных тромбозмболических осложнений, связанных с наследственной тромбофилией // **Флебология**. 2011. Т.5. №3. С. 58-63, автора – 0,19 п.л.

9. Шевела А.И., Егоров В.А., Новикова Я.В., **Севостьянова К.С.**, Воронина Е.Н. Врожденные тромбофилии: вклад в величину риска венозного тромбоза // Вестник гематологии. 2010. Т. 6. №3. С. 63-64, автора – 0,05 п.л.

10. Егоров В.А., Шевела А.И., **Севостьянова К.С.**, Попов В.В. Тактика диагностики и лечения при острых тромбозах глубоких вен нижних конечностей // Морфология и хирургия : сборник научных работ. Новосибирск. 2007. № 6. С. 235, автора – 0,03 п.л.

11. Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В. Тактика ведения больных с венозными тромбозами, ассоциированными с наследственными тромбофилиями // Фундаментальные науки – медицине : III Международная конференция. Новосибирск. 2007. С. 209, автора – 0,03 п.л.

12. Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В., Филиппенко М.Л., Воронина Е.Н. Актуальность генотипирования при венозных тромбозах // Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России» : материалы третьего международного хирургического конгресса. Москва. 2008. С. 282, автора – 0,02 п.л.

13. Новикова Я.В., Шевела А.И., Егоров В.А., Лифшиц Г.И., **Севостьянова К.С.**, Филиппенко М.Л., Воронина Е.Н. Антикоагулянтная терапия и персонализированный подход // Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России» : материалы третьего международного хирургического конгресса. Москва. 2008. С. 283-284, автора – 0,04 п.л.

14. Шевела А.И., Егоров В.А., Новикова Я.В., **Севостьянова К.С.**, Филиппенко М.Л., Воронина Е.Н. Венозные тромбозы и тромбозмболические осложнения: скрытая угроза // Phlebolympology : материалы VII научно-практической конференции Ассоциации флебологов России. Москва, 2008. С. 6-7, автора – 0,04 п.л.

15. Новикова Я.В., Шевела А.И., Лифшиц Г.И., **Севостьянова К.С.**, Филиппенко М.Л., Воронина Е.Н. Безопасность антикоагулянтной терапии: новый взгляд на проблему // Первый Дальневосточный ангиологический форум с международным участием : материалы форума. Хабаровск. 2008. С. 83-85, автора – 0,06 п.л.

16. **Севостьянова К.С.**, Шевела А.И., Егоров В.А., Новикова Я.В., Фи-

липпенко М.Л., Воронина Е.Н. Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения: можно ли предупредить катастрофу? // Первый Дальневосточный ангиологический форум с международным участием : материалы форума. Хабаровск. 2008. С. 121-123, автора – 0,08 п.л.

17. **Севостьянова К.С.**, Шевела А.И., Егоров В.А., Новикова Я.В. Маркеры генетических тромбофилий у пациентов с идиопатическими флеботромбозами // Роль сосудистой хирургии в снижении смертности в России : 21 международная конференция, г. Самара // Ангиология и сосудистая хирургия. 2009. – Т.15, № 2. С. 335-336, автора – 0,06 п.л.

18. Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В. Генетические маркеры тромбофилий у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей. // Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению : тезисы Всероссийской конференции с международным участием. Москва. 2009. № 7, С.131-132, автора – 0,06 п.л.

19. **Севостьянова К.С.**, Шевела А.И., Егоров В.А., Новикова Я.В. Распределения маркеров генетических тромбофилий у пациентов с флеботромбозами // Посттромботическая болезнь : тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции. Санкт-Петербург. 2009. С 67-70, автора – 0,13 п.л.

20. Тулупов А.А., **Севостьянова К.С.**, Шевела А.И. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке венозного кровотока у пациентов с посттромботической болезнью // Тезисы докладов. Всероссийская научно-практическая конференция «Посттромботическая болезнь». Санкт-Петербург. 2009. С 73-76, автора – 0,17 п.л.

21. Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В. Маркеры врожденных тромбофилий у пациентов с флеботромбозами системы нижней поллой вены // XV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 6-9 декабря 2009 г. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2009. Приложение. С. 312, автора – 0,03 п.л.

22. Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В., Воронина Е.Н. Врожденные тромбофилии: вклад в величину риска венозного тромбоза // Флебология. 2010. Т. 4. № 2. С. 129-130, автора – 0,05 п.л.

23. Тулупов А.А., **Севостьянова К.С.**, Шевела А.И. Магнитно-резонансная томография в оценке кровотока у пациентов с венозными тромбозами: возможности и преимущества // VIII научно-практическая конференция Ассоциации флебологов России с международным участием // Флебология. 2010. Т. 4, № 2. С. 130, автора – 0,04 п.л.

24. Егоров В.А., Шевела А.И., Тузова О.Ю., Попов В.В., **Севостьянова К.С.** Малосимптомные тромбозы глубоких вен нижних конечностей // Актуальные вопросы флебологии. Распространенный перитонит : материалы всероссийской научно-практической конференции, Барнаул // Проблемы клинической медицины. 2007. Приложение. С. 87, автора – 0,03 п.л.

25. Егоров В.А., Шевела А.И., **Севостьянова К.С.**, Попов В.В. Тактика лечения при инфраингвинальных тромбозах глубоких вен // Актуальные вопросы флебологии. Распространенный перитонит : материалы всероссийской научно-практической конференции, г. Барнаул // Проблемы клинической медицины. 2007. Приложение. С. 87-88, автора – 0,06 п.л.

26. Егоров В.А., Попов В.В., Шевела А.И., **Севостьянова К.С.** Тактика лечения острого тромбофлебита глубоких вен у беременных // Актуальные вопросы флебологии. Распространенный перитонит : материалы всероссийской научно-практической конференции, г. Барнаул // Проблемы клинической медицины. 2007. Приложение. С. 88, автора – 0,03 п.л.

27. Шевела А.И., Егоров В.А., Новикова Я.В., **Севостьянова К.С.** Изучение наследственных тромбофилий у пациентов с венозными тромбозами // Материалы II съезда амбулаторных хирургов РФ // Амбулаторная хирургия. 2007. № 4 (28). С. 236, автора – 0,03 п.л.

28. Новикова Я.В., Шевела А.И., Лифшиц Г.И., **Севостьянова К.С.**, Филиппенко М.Л., Воронина Е.Н. Оптимизация методов контроля антикоагулянтной терапии // Современные лечебные и диагностические методы в медицинской практике : материалы 7-й научно-практической конференции врачей. Новосибирск, 2008. С. 147-149, автора – 0,06 п.л.

29. **Севостьянова К.С.**, Шевела А.И., Егоров В.А., Новикова Я.В., Филиппенко М.Л., Воронина Е.Н. Генотипирование при венозных тромбозах: роскошь или необходимость? // Современные лечебные и диагностические методы в медицинской практике : материалы 7-й научно-практической конференции врачей. Новосибирск. 2008. С. 207-209, автора – 0,6 п.л.

30. Шевела А.И., Новикова Я.В., **Севостьянова К.С.**, Якубонис В.А., Частикин Г.А., Эктова М.В. Возможности молекулярно-генетических методов в ведении пациентов с венозными тромбозами // Фундаментальные науки – медицине : материалы ежегодной научной конференции. Новосибирск, 2008. С. 71, автора – 0,02 п.л.

31. Шевела А.И., Егоров В.А., Новикова Я.В., **Севостьянова К.С.** Персонализация ведения пациентов с венозными тромбозами нижних конечностей //

Актуальные вопросы хирургии : сборник научных трудов III межрегиональной конференции, посвященной памяти академика РАМН, профессора Л.В. Полуэктова. Омск. 2009. С. 277-279, автора – 0,09 п.л.

32. Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В. Распределение протромботических полиморфизмов генов у пациентов с флеботромбозами г. Новосибирска // Медицинская геномика и протеомика : тезисы научной конференции. Новосибирск, 2009. С. 175, автора – 0,03 п.л.

33. Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В. Магнитно-резонансная томография в оценке венозного кровотока у пациентов с флеботромбозом // Медицинская геномика и протеомика : тезисы научной конференции. Новосибирск, 2009. С. 174, автора – 0,03 п.л.

34. **Севостьянова К.С.**, Шевела А.И., Егоров В.А., Новикова Я.В., Филиппенко М.Л., Воронина Е.Н., Якубонис В.А. Возможности генотипирования при венозных тромбозах нижних конечностей. // Материалы III съезда хирургов Сибири и Дальнего Востока. Томск. 2009. С. 217-218, автора – 0,04 п.л.

35. **Севостьянова К.С.**, Тулупов А.А., Шевела А.И. Бесконтрастная МР-томография в обследовании пациентов с венозными тромбозами различной локализации. // Сборник тезисов ежегодной научной конференции «Фундаментальные науки – медицине». Новосибирск, 2010. С. 114, автора – 0,04 п.л.

36. Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Новикова Я.В., Воронина Е.Н. Генетические тромбофилии – независимый фактор риска венозного тромбоза // Баркагановские чтения : труды III Сибирской научно-практической конференции гематологов. Барнаул, 2010. С. 122-123, автора – 0,05 п.л.

37. Новикова Я.В., Шевела А.И., Егоров В.А., **Севостьянова К.С.**, Титова Л.В. Препараты венозных тромбозов у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей как основа выбора метода профилактики послеоперационных тромбозомболических осложнений // Актуальные вопросы хирургии : сборник научных трудов IV межрегиональной конференции, посвященной памяти академика РАМН, профессора Л.В. Полуэктова. Омск. 2010. С. 245-249, автора – 0,13 п.л.

38. Y. Novikova, A. Shevela, **K. Sevostyanova**, E. Voronina. Determination of the haemostasis system's genes: from standard to personalized medicine // **International Angiology** : XVI World congress of the Union Internationale de Phlebologie. 2009. N 4 (28). P.124, автора – 0,03 п.л.