Оценка роли полиморфизмов генов системы гемостаза в развитии венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии в периоперационном периоде у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации

Королева А.А.¹, Герасимов С.С.¹, Кононец П.В.¹, Любченко Л.Н.¹⁻³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, г. Обнинск, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Королева Анна Анатольевна – аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) торакоабдоминального отдела, НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)
E-mail: anna.korolyova@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8501-7917>

Ключевые слова:

полиморфизм генов, система гемостаза, тромбофилия, молекулярно-генетическая диагностика, тромбоз, тромбоэмболия

Актуальность. Венозный тромбоз – одно из наиболее часто встречающихся осложнений среди пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. В настоящее время ключевое место в патогенезе развития венозного тромбоэмболизма отводится феномену тромбофилии, подразумевающему нарушение гемореологических свойств крови с развитием тромбоза. Данные состояния могут быть как генетически обусловленными, так и приобретенными. Вместе с тем зависимость тромботических осложнений от генетических факторов у оперированных онкологических больных изучена недостаточно.

Цель – оценить роль полиморфизмов генов свертывающей системы крови (*F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*) в развитии венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации.

Материал и методы. В проспективное исследование включен 121 пациент, оперированный в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2018–2019 гг. Исследуемую группу ($n=40$) составили пациенты с перенесенным венозным тромбозом и/или ТЭЛА в периоперационном периоде. В контрольную группу ($n=81$) включены больные, у которых отсутствовала тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая патология, в том числе в семейном анамнезе.

Результаты. У пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших венозный тромбоз/ТЭЛА, в сравнении с больными без тромботических осложнений, определена статистически достоверная разница в частоте носительства гетерозиготного варианта (GA) мутации в гене *F5* (коагуляционный фактор V, фактор Лейдена) ($\chi^2=4,118$, $p=0,043$), гомозиготной формы (CC) мутации в гене *ITGB3* (тромбоцитарный рецептор фибриногена) ($\chi^2=4,118$, $p=0,043$), общей частоты мутаций в гене *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена) ($\chi^2=4,025$, $p=0,045$), гомо- (TT) и гетерозиготной форм (CT) мутации, а также общей частоты встречаемости генетических нарушений в гене *ITGA2* (интегрин альфа-2) ($\chi^2=6,977$, $p=0,009$; $\chi^2=9,081$, $p=0,003$; $\chi^2=19,6$, $p<0,001$ соответственно). Ассоциация прокоагулянтных мутаций в генах *F2* (коагуляционный фактор II протромбин) и *FGB* (фибриноген) с венозным тромбозом

не достигла статистической значимости. В исследовании также не получена достоверная разница в группе больных с тромботическими осложнениями и в контрольной группе в отношении частоты носительства полиморфизмов G10976A гена *F7* (коагуляционный фактор VII) и G103T гена *F13* (коагуляционный фактор XIII), ассоциированных с нарушением свертываемости крови по гипокоагулянтному типу.

Заключение. Таким образом, по результатам молекулярно-генетического исследования определена статистически достоверная разница в частоте встречаемости полиморфизмов G1691A гена *F5*, C807T гена *ITGA2*, T1565C гена *ITGB3*, 5G(-675)4G гена *PAI-1* у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших венозный тромбоз/ТЭЛА, в сравнении с больными без тромботических осложнений. Вопрос профилактики тромбоза у онкологических пациентов, являющихся носителями прокоагулянтных мутаций в генах системы гемостаза, требует дальнейшего изучения.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Королева А.А., Герасимов С.С., Кононец П.В., Любченко Л.Н. Оценка роли полиморфизмов генов системы гемостаза в развитии венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии в периоперационном периоде у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 1. С. 55–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-55-62>

Статья поступила в редакцию 05.12.2020. **Принята в печать** 29.01.2021.

Assessment of the role of hemostatic gene polymorphisms in the development of venous thrombosis and pulmonary embolism in the perioperative period in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization

CORRESPONDENCE

Anna A. Korolyova –
Post-Graduate Student
of Oncology Department
of Surgical Methods of Treatment
11 (Thoracic Oncology)
of Thoracoabdominal Department,
N.N. Trapeznikov Research
Institute of Clinical Oncology,
N.N. Blokhin NMRCO (Moscow,
Russian Federation)
E-mail: anna.korolyova@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8501-7917>

Korolyova A.A.¹, Gerasimov S.S.¹, Kononets P.V.¹, Lyubchenko L.N.¹⁻³

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russian Federation, 115478, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 119991, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 249036, Obninsk, Russian Federation

Background. Venous thrombosis is one of the most common complications among patients suffering from cancer. Currently the leading role in the pathogenesis of venous thromboembolism is given to the phenomenon of thrombophilia, which implies a violation of the hemorheological properties of blood with the development of thrombosis. These conditions can be either genetically determined or acquired. However, the dependence of thrombotic complications on genetic factors in operated cancer patients has not been sufficiently studied.

Aim – to evaluate the role of polymorphisms of blood coagulation system genes (*F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *FGF*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*) in the development of venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization.

Material and methods. The prospective study included 121 patients operated in the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment # 11 (Thoracic Oncology) of Thoracoabdominal Department of the N.N. Blokhin NMRCO in 2018–2019. The study group (*n*=40) consisted of patients with venous thrombosis/pulmonary embolism in the perioperative period. The control group (*n*=81) included patients who had no severe concomitant cardiovascular pathology, including a family history.

Results. In patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization undergoing venous thrombosis/pulmonary embolism compared to patients without thrombotic complications there were statistically significant difference in the frequency of carrying the heterozygous variant (GA) mutation in the *F5* gene (coagulation factor V, Leiden factor) ($\chi^2=4,118$, *p*=0,043), the homozygous

Keywords:

gene polymorphism,
hemostasis system,
thrombophilia,
molecular genetic
diagnostics, thrombosis,
thromboembolism

form (CC) mutation in the *ITGB3* gene (platelet receptor fibrinogen) ($\chi^2=4,118$, $p=0,043$), the overall frequency of mutations in the *PAI-1* gene (plasminogen activator inhibitor) ($\chi^2=4,025$, $p=0,045$), homo- (TT) and heterozygous forms (CT) of the mutation, as well as the overall frequency of genetic disorders in the *ITGA2* (integrin alpha-2) gene ($\chi^2=6,977$, $p=0,009$; $\chi^2=9,081$, $p=0,003$; $\chi^2=19,6$, $p<0,001$, respectively). Association of procoagulant mutations in the genes *F2* (coagulation factor II prothrombin), *FGB* (fibrinogen) with venous thrombosis did not reach statistical significance. The study also did not show a significant difference in the group of patients with thrombotic complications and in the control group in terms of the frequency of carrying polymorphisms G10976A of the *F7* gene (coagulation factor VII) and G103T of the *F13* gene (coagulation factor XIII) associated with hypocoagulant-type blood clotting disorders.

Conclusion. Thus, according to the results of the molecular genetic study, a statistically significant difference in the frequency of polymorphisms G1691A of the *F5* gene, C807T of the *ITGA2* gene, and T1565C of the *ITGB3* gene and 5G(-675)4G of the *PAI-1* gene was determined in patients with thoracoabdominal tumors who underwent venous thrombosis/pulmonary embolism, compared with patients without thrombotic complications. The issue of prevention of thrombosis in cancer patients who are carriers of procoagulant mutations in the genes of the hemostatic system requires further study.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

For citation: Korolyova A.A., Gerasimov S.S., Kononets P.V., Lyubchenko L.N. Assessment of the role of hemostatic gene polymorphisms in the development of venous thrombosis and pulmonary embolism in the perioperative period in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2021; 9 (1): 55–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-55-62> (in Russian)

Received 05.12.2020. **Accepted** 29.01.2021.

Тромботические осложнения – наиболее часто встречающиеся состояния в практике онколога. У пациентов со злокачественными опухолями тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в среднем диагностируется в 4–7 раз чаще, чем у других категорий больных [1, 2]. При наличии онкологического процесса в патогенезе гемостаза ведущее значение имеют детерминанты, модулированные опухолевыми клетками и связанными опухолью макрофагами: уровень фибринолитической и коагулянтной активности злокачественной клетки, взаимодействие с сосудистым эндотелием и тромбоцитами, процесс неоангиогенеза, особенности лечения онкологического процесса (хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация пациентов, наличие постоянного венозного катетера, химио- и гормонотерапия), а также факторы, определяемые ответом организма на злокачественное образование: диспротеинемия, воспаление, острофазовая реакция, гемодинамические нарушения, очаговые некрозы [3–7]. Отмечена зависимость частоты тромботических осложнений от локализации злокачественной опухоли. Так, при аденокарциноме желудка частота возникновения ТЭЛА достигает 25%, у больных кардиоэзофагеальным раком – 7,6%, при раке легкого – 4–10% [8–10]. Злокачественное новообразование

и венозный тромбоэмболизм 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 стадии заболевания [3, 11]. 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 [3].

В настоящее время значимая роль в патогенезе тромбообразования отводится феномену тромбофилии. Под данным термином подразумевают нарушения в системе гемостаза, для которых характерна патологическая склонность к тромботическим состояниям. Тромбофилии могут носить как генетически обусловленный, так и приобретенный характер, что, в свою очередь, ведет к принципиальным различиям в патогенезе нарушений гемостаза и требует применения разных методов профилактики и лечения. Непосредственными причинами наследственной тромбофилии могут быть генетические детерминанты протромботических дефектов системы фибринолиза, мутации в генах – кандида-

тах реакции коагуляции и в генах антикоагулянтной системы, абберации в генах гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и др. [12]. Носительство полиморфизмов, кодирующих субстраты свертывающей системы крови, может стать существенным фактором, индуцирующим не только выраженные тромбозы, но и субклинически протекающие, недиагностированные тромботические осложнения [3, 7]. Частота носительства мутаций в генах системы гемостаза в разных регионах в популяции различна [13–16].

В настоящий момент нет исчерпывающих данных о частоте встречаемости врожденных вариантов тромбофилии и их клинических проявлениях у больных злокачественными опухолями. Не исключая роль традиционных факторов тромбогенного риска, в данном проспективном исследовании проведена оценка вклада патологического генотипа в развитие тромботических осложнений у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, в отношении которых проводится радикальное хирургическое лечение, сопряженное с большими рисками сердечно-сосудистых осложнений, нередко фатальных.

Материал и методы

В исследование включен 121 пациент, оперированный в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2018–2019 гг.

Исследуемую группу составили 40 пациентов (29 мужчин, 11 женщин): 19 человек с диагнозом «рак желудка», 12 – «рак легкого», 9 – «рак пищевода». Средний возраст в данной группе – 65,2 года (от 42 до 82 лет). В послеоперационном периоде тромбоз периферических вен был диагностирован у 28 (70%) пациентов, ТЭЛА – у 5 (12,5%) человек, тромбоз периферических вен и ТЭЛА одновременно – у 7 (17,5%) пациентов. В контрольную группу включен 81 человек (64 мужчины, 17 женщин) без тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в том числе в семейном анамнезе: 35 пациентов с диагнозом «рак желудка», 34 – «рак легкого», 12 – «рак пищевода». Средний возраст в данной группе составил 67,5 лет.

Выполнено молекулярно-генетическое исследование для определения мутаций в генах, ответственных за риск развития тромбофилии:

- ген *F2* – коагуляционный фактор II протромбин (полиморфизм G20210A);
- ген *F5* – коагуляционный фактор V, фактор Лейдена (полиморфизм G1691A);
- ген *F7* – коагуляционный фактор VII (полиморфизм G10976A);

- ген *F13* – коагуляционный фактор XIII (полиморфизм G103T);
- ген *FGB* – фибриноген [полиморфизм G(-455)A];
- ген *ITGA2* – интегрин альфа-2 (полиморфизм C807T);
- ген *ITGB3* – тромбоцитарный рецептор фибриногена (полиморфизм T1565C);
- ген *PAI-1* (SERPINE 1) – ингибитор активатора плазминогена [полиморфизм 5G(-675)4G].

Исследование проведено в лаборатории клинической онкогенетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для определения генетических полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени применен детектирующий амплификатор (DT Prime, ООО «НПО ДНК-Технология», Россия, РУ № ФСР 2011/10229 от 03.03.2011) и комплекты реагентов «Кардиогенетика Тромбофилия» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия, РУ № ФСР 2010/08414 от 22.11.2016). Для выделения ДНК пациентов использовали цельную периферическую венозную кровь с применением комплекта реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия, РУ № ФСР 2010/08695 от 24.10.2016). Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в молекулярно-генетическом исследовании. Статистическую достоверность различий полученных результатов оценивали по критерию χ^2 Пирсона. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе оценки частоты носительства аллельных вариантов генов свертывающей системы крови у оперированных больных со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации наиболее часто наблюдались нарушения, связанные с полиморфизмом 5G(-675)4G в гене *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена), ответственным за снижение активности фибринолитической системы: в 85% случаев (34/40) – в группе пациентов, перенесших венозный тромбоз/ТЭЛА, в 67,9% (55/81) – в группе без осложнений; разница данного показателя в исследуемой и контрольной группах статистически достоверна ($\chi^2=4,025$, $p=0,045$). Среди пациентов исследуемой группы 11 (27,5%) человек являлись носителями гомозиготного по 4G-аллелю генотипа, сопряженного со значимым увеличением тромбогенного риска, в контрольной группе генотип 4G/4G встречался у 16 (19,8%) пациентов ($\chi^2=0,927$, $p=0,336$).

Достоверная ассоциация с протромботическим состоянием определена в отношении полиморфизма C807T гена *ITGA2* (интегрин альфа-2), индуцирующего адгезию и агрегацию тромбо-

цитов. В исследуемой группе данное нарушение встречалось 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 ($\chi^2=6,977$, $p=0,009$). Гетерозиготный вариант мутации в исследуемой группе отмечен в 37,5% (15/40), в контрольной – в 13,6% (11/81) ($\chi^2=9,081$, $p=0,003$).

У 16 (40%) пациентов с тромботическими осложнениями диагностировано нарушение в гене *FGB* [полиморфизм G(-455)A], ассоциированное с дисфибриногенемией и повышающее тромбогенный риск. В контрольной группе данный полиморфизм определен в 25,9% (21/81) ($\chi^2=2,499$, $p=0,114$). Носительство гомозиготных аллелей мутации в исследуемой группе диагностировано в 1 (2,5%) случае, в контрольной группе гомозиготы не встречались ($\chi^2=2,042$, $p=0,154$).

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

Минорный аллель полиморфизма G1691A гена *F5* (коагуляционный фактор V, фактор Лейдена), являющийся одной из наиболее значимых и доказанных тромбогенных детерминант, в исследуемой группе зафиксирован у 2 (5%) пациентов и только в гетерозиготной форме. В контрольной группе данная мутация не встречалась ($\chi^2=4,118$, $p=0,043$).

Полиморфизм G20210A гена *F2* (коагуляционный фактор II протромбин), являющийся ключевым

белком каскада коагуляции и ассоциированный с повышенным уровнем протромбина в крови, определен в 1 (2,5%) случае, у пациента с массивной ТЭЛА и тромбозом глубоких вен обеих нижних конечностей на фоне аденокарциномы легкого. Среди пациентов контрольной группы данная мутация не встречалась ($\chi^2=2,042$, $p=0,154$).

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 G10976A гена *F7* (коагуляционный фактор VII) и G103T гена *F13* (коагуляционный фактор XIII), ассоциированных с нарушением свертываемости крови по гипокоагулянтному типу ($\chi^2=0,231$, $p=0,631$; $\chi^2=2,197$, $p=0,139$ соответственно).

Результаты исследования представлены в таблице.

Обсуждение

По результатам проведенного генотипирования и оценки частоты тромботических осложнений достоверная разница в частоте носительства мутаций генов системы гемостаза в исследуемой и контрольной группах среди пациентов со злокачественными опухолями торакোабдоминальной локализации отмечена в отношении полиморфизма C807T гена *ITGA2* ($\chi^2=19,6$, $p<0,001$). Полиморфный маркер C807T гена *ITGA2* приводит к вероятности повышения скорости адгезии и агрегации тромбоцитов, следствием чего является усиленное тромбообразование [17].

В нашем исследовании данный полиморфизм встречался в 3 раза чаще у пациентов с тромботическими состояниями по сравнению с группой контроля. Отмечается достоверное различие в группах в частоте гомо- и гетерозиготных вариантов данной

Частота генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, в исследуемой и контрольной группах (n, %)

Группа	Генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии							
	<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
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 генетических 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

* Гомозиготная форма мутации в генах *F2*, *F5*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1* ассоциирована с более высоким тромбогенным потенциалом, в отличие от гетерозиготной.

мутации ($\chi^2=6,977$, $p=0,009$; $\chi^2=9,081$, $p=0,003$ соответственно). Среди пациентов исследуемой группы гомозиготы по мутантному аллелю встречались в 3,5 раза чаще, чем в контрольной группе, гетерозиготы – почти в 3 раза чаще.

В зависимости от расовой принадлежности полиморфизм 5G(-675)4G *PAI-1* в общей популяции встречается в 25–59%. Согласно данным литературы [3], эта мутация – одна из наиболее часто выявляемых у онкологических больных, что нашло отражение и в нашем исследовании: данная aberrация наиболее часто встречалась у пациентов как в исследуемой (85%), так и в контрольной группе (67,9%). Кроме того, ассоциация полиморфного маркера 5G(-675)4G *PAI-1* с венозным тромбозом в нашем исследовании достигла статистической значимости ($\chi^2=4,025$, $p=0,045$). Распространенность генотипа 4G/4G, обладающего более высоким прокоагулянтным потенциалом, чем 5G/4G, в европейской популяции варьирует от 5–8 до 32–38% [18]. В нашем исследовании данный генотип отмечен в 27,5% случаев в группе пациентов с тромботическими осложнениями и в 19,8% – в контрольной группе ($\chi^2=0,927$, $p=0,336$).

Однонуклеотидный полиморфный маркер T1565C гена *ITGB3* – наиболее распространенный полиморфизм тромбоцитов; он изменяет функции α IIb β 3-интегрина, такие как адгезия и ретракция кровяного сгустка. K. Ding в 2009 г. показал, что ген *ITGB3* ассоциирован с риском развития тромбозов [19]. В нашем исследовании носительство полиморфизма T1565C гена *ITGB3* в исследуемой группе встречалось у 25% пациентов, т.е. в 2 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы, а носительство мутации в гомозиготной форме, ассоциированной с более выраженным тромбогенным эффектом, достоверно чаще отмечено у больных, перенесших тромботические осложнения ($\chi^2=4,118$, $p=0,043$).

Среди нарушений конечного этапа свертывания клинически значимыми являются многочисленные структурные и функциональные аномалии фибриногена. Повышенная тромбогенность при дисфибриногенемии обусловлена нарушением взаимодействия антитромбина с плазменными прокоагулянтами [20]. Среди пациентов, перенесших венозный тромбоз/ТЭЛА, более чем у трети (40%) были зарегистрированы нарушения со стороны гена *FGB* [полиморфизм G(-455)A], т.е. в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=2,499$, $p=0,114$).

Значительный вклад в протромботический потенциал крови приносят полиморфизмы генов *F5* и *F2* [21]. В европейской популяции Лейденская мутация V фактора свертывания крови – наиболее частая генетическая причина тромбофилии: встречается в 4–6% случаев [22], а у пациентов, перенесших ТЭЛА и/или тромбоз глубоких вен, – в 20–40% случаев [23]. В результате замены гуанина на аде-

нозин (G1691A) в 1691-м положении нуклеотидной цепи происходит аминокислотная замена аргинина на глутамин (Arg506Gln) в белке в положении 506, следствием чего является резистентное состояние фактора V к разрушающему действию активированного протеина C. Это, в свою очередь, увеличивает риск неконтролируемого свертывания крови [24]. Среди пациентов с тромботическими осложнениями мутация Лейдена отмечена в 5% случаев, тогда как в контрольной группе данная aberrация не встречалась. Разница в частоте носительства данной мутации в исследуемой и контрольной группах статистически достоверна ($\chi^2=4,118$, $p=0,043$).

Носительство полиморфизма G20210A гена *F2*, ассоциированного с избыточной продукцией II фактора свертывания, среди здоровых европейцев составляет 3%, а при возникновении тромбоза – 5–18% [25, 26]. В нашем исследовании данная мутация выявлена у 1 (2,5%) пациента, перенесшего тяжелые тромботические осложнения, ($\chi^2=2,042$, $p=0,154$).

Полиморфизм G10976A гена *F7* и полиморфизм G103T гена *F13* способствуют гипокоагуляции и кровотечениям. В нашем исследовании разница в частоте встречаемости данных мутаций в исследуемой и контрольной группах была незначительной ($\chi^2=0,231$, $p=0,631$; $\chi^2=2,197$, $p=0,139$ соответственно).

Заключение

Таким образом, по результатам молекулярно-генетического исследования определена статистически достоверная разница в частоте встречаемости полиморфизмов G1691A гена *F5*, C807T гена *ITGA2*, T1565C гена *ITGB3*, 5G(-675)4G гена *PAI-1* у пациентов с опухолями торакoабдоминальной локализации, перенесших венозный тромбоз/ТЭЛА, в сравнении с больными без тромботических осложнений.

Согласно полученным результатам исследования, которые сопоставимы с литературными данными [3, 18, 19, 22–24], носительство того или иного генетического нарушения в системе гемостаза не означает обязательную клиническую реализацию его эффекта, но вероятность такого исхода многократно возрастает при наличии прочих факторов риска.

Несмотря на тот факт, что в мировом медицинском сообществе в настоящее время нет единого мнения в отношении профилактики генетически обусловленных тромботических состояний, ведутся клинические исследования в отношении нескольких классов и дозировок препаратов, прежде всего антикоагулянтов, при носительстве той или иной мутации и в зависимости от локализации пораженного сосуда. Проведение профилактики тромбоза у онкологических пациентов, являющихся носителями прокоагулянтных мутаций в генах системы гемостаза, требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Elyamany G., Alzahrani A.M., Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview // Clin. Med. Insights Oncol. 2014. Vol. 8. P. 129–137. DOI: <https://doi.org/10.4137/CMO.S18991>
2. Mansour A., Ismael Y., Abunasser M., Hammode E., Turfa R., Abdel-Razeq H. The application of clinical variables and models to predict pulmonary embolism in cancer patients: a comprehensive single cancer center experience // Patient Prefer. Adherence. 2013. Vol. 7. P. 1111–1116. DOI: <https://doi.org/10.2147/PPA.S46372>
3. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. Москва : Трида-Х, 2008. 650 с.
4. Borsig L., Wong R., Feramisco J. Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoembryonic antigens, and tumor metastasis // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 3352–3357.
5. Falanga A. Mechanism of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy // Haemostasis. 1998. Vol. 28, suppl. 3. P. 50–60.
6. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients // Acta Haematol. 2001. Vol. 106, N 1–2. P. 33–42.
7. Воробьев А.В. Злокачественные заболевания и тромбозы // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т. 7, № 2. P. 18–25.
8. Khanna A., Reece-Smith A.M., Cunnell M., Madhusudan S., Thomas A., Bowrey D.J. et al. Venous thromboembolism in patients receiving perioperative chemotherapy for esophagogastric cancer // Dis. Esophagus. 2014. Vol. 27, N 3. P. 242–247. DOI: <https://doi.org/10.1111/dote.12084>
9. Saka M., Morita S., Fukagawa T., Nijjar R., Katai H. Incidence of pulmonary thromboembolism in gastric cancer surgery using routine thrombo-prophylaxis // Gastric Cancer. 2010. Vol. 13, N 2. P. 117–122. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-010-0551-6>
10. Tesselaar M.E., Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer // Curr. Opin. Pulm. Med. 2007. Vol. 13, N 5. P. 362–367.
11. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160, N 22. P. 3415–3420.
12. Капустин В.М., Блинов М.Н., Каргин В.Д. и др. Генетические детерминанты наследственной тромбофилии в патогенезе венозного тромбоза // Терапевтический архив. 2003. № 10. С. 78–80.
13. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н., Коваленко Т.Ф. и др. Частота мутаций в генах факторов V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских // Медицинская генетика. 2006. Т. 5, № 7. С. 27–29.
14. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбозомболических осложнений в онтогенезе» // Тромбоз, гемостаз и реология. 2010. № 3 (43). С. 30–78.
15. Ровенских Д.Н., Максимов Н.М., Татарникова Н.П. и др. Роль молекулярно-генетических факторов в риске развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. URL: http://_kk.convdocs.org/docs/index-63541.html (дата обращения: 09.03.2013)
16. Шполянская Н.Ю., Озолина Л.А., Патрушев Л.И. и др. Высокая частота встречаемости мутации Leiden у больных с венозными тромбозомболическими осложнениями в акушерстве и гинекологии. URL: www.hemostas.ru/society/publications/p.13.shtml (дата обращения: 09.03.2013)
17. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. 2-е изд. доп. Москва : Ньюдиамед, 2001. 296 с.
18. Naran N.H., Chetty N., Crowther N.J. The influence of metabolic syndrome components on plasma PAI-1 concentrations is modified by the PAI-1 4G/5G genotype and ethnicity // Atherosclerosis. 2008. Vol. 196, N 1. P. 155–163.
19. Ding K., Kullo I.J. Genome-wide association studies for atherosclerotic vascular disease and its risk factors // Circ. Cardiovasc. Genet. 2009. Vol. 2. P. 63–72. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.816751>
20. Hanss M.M.L., Biot F. A database for human fibrinogen variants // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001. Vol. 936. P. 89–90.
21. Jusic-Karic A., Terzic R., Jerkic Z., Avdic A., Poanin M. 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 // Balkan J. Med. Genet. 2016. Vol. 19, N 1. P. 43–50. DOI: <https://doi.org/10.1515/bjmg-2016-0006>
22. Strandberg K., Stenflo J., Nilsson C., Svensson P.J. APC-PCR complex concentration is higher in patients with previous venous thromboembolism with Factor V Leiden // J. Thromb. Haemost. 2005. Vol. 3, N 11. P. 2578–2580. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01617.x>
23. Caprini J.A., Glase C.J., Anderson C.B., Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism // Circulation. 2004. Vol. 109, N 12, Suppl. 1. P. 14–18. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000122869.59485.36>
24. Holst A.G., Jensen G., Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study // Circulation. 2010. Vol. 121, N 17. P. 1896–1903. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION.109.921460>

References

1. Elyamany G., Alzahrani A.M., Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014; 8: 129–37. DOI: <https://doi.org/10.4137/CMO.S18991>
2. Mansour A., Ismael Y., Abunasser M., Hammode E., Turfa R., Abdel-Razeq H. The application of clinical variables and models to predict pulmonary embolism in cancer patients: a comprehensive single cancer center experience. *Patient Prefer Adherence.* 2013; 7: 1111–6. DOI: <https://doi.org/10.2147/PPA.S46372>
3. Makatsariya A.D., Vorob'ev A.V., Bitsadze V.O. Malignant neoplasms, thrombophilia, thrombosis. Moscow: Triada-X, 2008: 650 p. (in Russian)
4. Borsig L., Wong R., Feramisco J. Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoembryonic antigens, and tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 3352–7.
5. Falanga A. Mechanism of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis.* 1998; 28 (suppl 3): 50–60.
6. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol.* 2001; 106 (1–2): 33–42.
7. Vorob'ev A.V. Malignant diseases and thrombosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology].* 2008; 7 (2): 18–25. (in Russian)
8. Khanna A., Reece-Smith A.M., Cunnell M., Madhusudan S., Thomas A., Bowrey D.J., et al. Venous thromboembolism in patients receiving perioperative chemotherapy for esophagogastric cancer. *Dis Esophagus.* 2014; 27 (3): 242–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/dote.12084>
9. Saka M., Morita S., Fukagawa T., Nijjar R., Katatai H. Incidence of pulmonary thromboembolism in gastric cancer surgery using routine thrombo-prophylaxis. *Gastric Cancer.* 2010; 13 (2): 117–22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-010-0551-6>
10. Tesselaar M.E., Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13 (5): 362–7.
11. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (22): 3415–20.
12. Kapustin V.M., Blinov M.N., Kargin V.D., et al. Genetic determinants of hereditary thrombophilia in the pathogenesis of venous thrombosis. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive].* 2003; (10): 78–80. (in Russian)
13. Kalashnikova E.A., Kokarotseva S.N., Kovalenko T.F., et al. The frequency of mutations in the genes of factors V (FV Leiden), prothrombin (G20210A) and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) in Russians. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics].* 2006; 5 (7): 27–9. (in Russian)
14. Protocol of the All-Russian register «Genetic risk factors for thrombosis in residents living in the territory of the Russian Federation, clinical phenotyping and thromboprophylaxis of thromboembolic complications in ontogenesis». *Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, Hemostasis and Rheology].* 2010; 3 (43): 30–78. (in Russian)
15. Rovenskikh D.N., Maksimov N.M., Tatarnikova N.P., et al. The role of molecular genetic factors in the risk of acute deep vein thrombosis of the lower extremities. URL: http://_kk.convdocs.org/docs/index-63541.html (date of access March 09, 2013) (in Russian)
16. Shpolyanskaya N.Yu., Ozoliny L.A., Patrushev L.I., et al. High incidence of Leiden mutation in patients with venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. URL: www.hemostas.ru/society/publications/p.13.shtml (date of access March 09, 2013) (in Russian)
17. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostics and controlled therapy of hemostatic disorders. 2nd ed., add. Moscow: Newdiamed, 2001: 296 p. (in Russian)
18. Naran N.H., Chetty N., Crowther N.J. The influence of metabolic syndrome components on plasma PAI-1 concentrations is modified by the PAI-1 4G/5G genotype and ethnicity. *Atherosclerosis.* 2008; 196 (1): 155–63.
19. Ding K., Kullo I.J. Genome-wide association studies for atherosclerotic vascular disease and its risk factors. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009; 2: 63–72. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.816751>
20. Hanss M.M.L., Biot F. A database for human fibrinogen variants. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 936: 89–90.
21. Jusic-Karic A., Terzic R., Jerkic Z., Avdic A., Poanin M. 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. *Balkan J Med Genet.* 2016; 19 (1): 43–50. DOI: <https://doi.org/10.1515/bjmg-2016-0006>
22. Strandberg K., Stenflo J., Nilsson C., Svensson P.J. APC-PCR complex concentration is higher in patients with previous venous thromboembolism with Factor V Leiden. *J Thromb Haemost.* 2005; 3 (11): 2578–80. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01617.x>
23. Caprini J.A., Glase C.J., Anderson C.B., Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation.* 2004; 109 (12 suppl 1): 14–8. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000122869.59485.36>
24. Holst A.G., Jensen G., Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2010; 121 (17): 1896–903. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921460>