

ЗНАЧЕНИЕ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ ПРИ БОЕВОЙ ОГНЕСТРЕЛЬНОЙ ТРАВМЕ

THE SIGNIFICANCE OF DIAGNOSIS OF HEREDITARY THROMBOPHILIA IN COMBAT GUNSHOT INJURY

Николаев К.Н. **Nikolaev K.N.**
Капустин С.И. **Kapustin S.I.**
Зубрицкий В.Ф. **Zubritskiy V.F.**
Колтович А.П. **Koltovich A.P.**
Варданян А.В. **Vardanyan A.V.**
Ивченко Д.Р. **Ivchenko D.R.**

ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», г. Балашиха, Россия,

Main Military Clinical Hospital of National Guard Troops of Russian Federation, Balashikha, Russia

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия,

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia

ФКУЗ «Главный Клинический Госпиталь МВД России»,

Main Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of Russian Federation,

Институт медико-социальных технологий МГУПП, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Institute of Medicosocial Technologies of Moscow State University of Food Production, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Боевая огнестрельная травма является одним из факторов, инициирующих нарушение равновесия в системе гемостаза. Наличие тромбофилий у раненых увеличивает вероятность развития патологического тромбообразования и повышает риск эмболии легочных артерий.

Цель – изучение влияния полиморфизма генов компонентов системы гемостаза на развитие венозного тромбоза у раненых с боевой огнестрельной травмой.

Материал и методы. Изучены особенности аллельного полиморфизма 10 генов, кодирующих различные компоненты системы гемостаза, у 46 раненых с боевой огнестрельной травмой, находившихся на лечении в Главном клиническом госпитале МВД России и в Главном военном клиническом госпитале войск национальной гвардии Российской Федерации в период с 2013 по 2015 год. Изучение аллельного полиморфизма генов, связанных с процессом образования тромбов, осуществлялось на основе технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ПЦР-продукта.

Результаты. Анализ проведенного исследования установил наличие протромботических генетических вариантов у 42 (91,3 %) раненых. Было установлено, что наиболее значимыми факторами риска венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) у данной категории лиц являются мутация FII G20210A, носительство аллеля GpIba 434C, а также генотип FI-B-455AA.

Заключение. Проведенное исследование является первой работой в России по изучению встречаемости аллельных вариантов генов компонентов системы гемостаза у раненых с боевой огнестрельной травмой. Данные о наличии в генотипе лиц, принимающих участие в боевых действиях, маркеров предрасположенности к тромбозу могут служить основой для определения «групп риска» и выработки рекомендаций по профилактике и лечению ВТЭО у раненых – носителей протромботических генотипов.

Ключевые слова: тромбофилия; травма; тромбоз; раненый; ранение.

Combat firearm trauma is one of the factors that initiate the imbalance in the hemostasis system. The presence of thrombophilia in the wounded persons increases the possibility of pathological thrombosis and the risk of pulmonary embolism.

Objective – to study the effect of polymorphism in the genes of components of the hemostasis system on the development of venous thrombosis in the victims with combat gunshot trauma.

Materials and methods. The features of the allelic polymorphism of 10 genes encoding the various components of the hemostasis system were studied in 46 patients with a gunshot injury. They were treated in the Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of Russian Federation and in the Main Military Clinical Hospital of National Guard Troops of Russian Federation in 2013-2015. The allelic polymorphism of the genes associating with the process of thrombus formation was studied on the basis of polymerase chain reaction (PCR) technology and polymorphism analysis of the length of the restriction fragments of the PCR product.

Results. The analysis of the conducted study established the presence of prothrombotic genetic variants in 42 (91.3 %) patients. It was found that the most significant risk factors of venous thromboembolic complications (VTEC) in this category of individuals are FII G20210A mutation, the carriage of the GpIba 434C allele, and the genotype FI-B-455AA.

Conclusion. This study is the first work in Russia to study the occurrence of allelic variants of the genes of the components of the hemostasis system in patients with combat gunshot trauma. The presence of the thrombosis predisposition markers in participants of war conflicts can form the basis for identifying the risk groups and development of recommendations for prevention and treatment of VTEC in carriers of prothrombotic genotypes.

Key words: thrombophilia; trauma; thrombosis; wound.

Одним из приоритетных направлений современной медицины является доклиническая диагностика и ранняя профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочных артерий. Эти заболевания в большинстве развитых стран представляют серьезную медико-социальную проблему. Более того, в последние годы отмечается факт «омоложения» тромбоза, с неуклонной тенденцией к манифестации у молодой, трудоспособной части населения [1].

В Российской Федерации показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации от венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) являются одними из самых высоких в мире. Это свидетельствует о необходимости коррекции подходов к профилактике и лечению данной патологии с учетом последних достижений науки [2].

Этиология венозного тромбоэмболизма носит многофакторный характер. Наряду с приобретенными факторами риска (травма, иммобилизация, оперативное вмешательство и т.д.) большое значение в его возникновении имеет генетическая предрасположенность, обусловленная полиморфизмом генов различных компонентов системы гемостаза [3].

В 1995 году Всемирная организация здравоохранения ввела понятие «тромбофилии» как состояния с необычной склонностью к тромбозам с ранним возрастным началом, отягощенным семейным анамнезом, степенью тяжести тромбоза, непропорциональной известному причинному фактору, и наличием рецидивов тромбоза [4].

Российские ученые тромбофилиями считают все наследственные (первичные, генетически обусловленные) и приобретенные (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов [5]. В настоящее время известно большое количество врожденных и приобретенных тромбофилий, отличающихся друг от друга по этиологии, характеру нарушений в системе гемостаза, осложнениям и прогнозу.

Нарушения гемостаза, вызванные экзогенными воздействиями (инфекция, терапия некоторыми лекарственными препаратами, диета и т.д.) либо эндогенными факторами приобретенного характера (изменение иммунного или/и гормонального статуса при травмах, операциях, и т.д.) являются, как правило, транзиторными. Напротив, тромбофилии, связанные с носительством дефектов в генетическом аппарате, сопряжены с повышенным риском тромбоза в течение всей жизни [1].

Наиболее известными протромботическими аномалиями гемостаза являются дефицит естественных антикоагулянтов (ЕА) — антитромбина III, протейнов С и S, мутации в генах протромбина (G20210A), фактора V (G1691A, Лейденская мутация), гамма-субъединицы фибриногена (FGG rs 2066865), резистентность к активированному протеину С, дисфибриногемия и другие. Однако к «классическим» формам наследственной тромбофилии относят лишь дефицит ЕА, а также мутации в генах факторов II и V [6].

Приобретенные тромбофилии наблюдаются при травмах, операциях, катетеризации центральных вен, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, длительном постельном режиме, хронических инфекциях, сепсисе, курении, обезвоживании, варикозной болезни вен нижних конечностей, тромбоцитозах, злокачественных новообразованиях, аллергических заболеваниях и т.д. [7, 8] Установлена взаимосвязь между иммунным воспалением и протромботическими изменениями в системе гемостаза при различных заболеваниях, в частности, ДВС-синдроме [9].

В диагностике наследственных тромбофилий важную информацию представляют данные анамнеза больных и их родственников, где часто имеются указания на тромбозы, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболии легочных артерий, раннее развитие варикозной болезни, осложненной тромбозом, развитие тромбозов и ДВС-синдрома после травм и операций. Эти заболевания нередко манифестируют в возрасте до 50 лет.

Функционально значимые генетические вариации могут являться причиной патологических изменений в системе гемостаза и обуславливать повышенную предрасположенность индивида к развитию тромбоза. Для реализации тромботического эпизода при наличии генетической предрасположенности имеет значение провоцирующее воздействие (приобретенные или сопутствующие факторы риска — операция, травмы, воспаление, кровотечение и др.) [10].

Врожденные дефекты системы гемостаза обнаруживаются более чем у 40 % больных с ВТЭО [11]. Возникновение в послеоперационном периоде венозных тромбозов у 57 % пациентов хирургического профиля связано с наличием генетических мутаций компонентов системы гемостаза [12].

Патогенез ВТЭО у раненых имеет существенные отличия, обусловленные механизмом получения боевой огнестрельной травмы, тяжестью состояния, наличием обширных повреждений органов, тканей, сосудов и нервов, острой массивной кровопотерей и травматическим шоком. В утвержденных ГОСТом Р 56377-2015 клинических рекомендациях «Профилактика тромбоэмболических синдромов» представлена шкала индивидуальной оценки риска развития тромбоза глубоких вен по Caprini, в соответствии с которой раненые с тяжелой боевой огнестрельной травмой имеют 8–12 баллов факторов риска и относятся к группе очень высокого риска развития ВТЭО [13]. Вероятность возникновения тромбоза у этих пострадавших увеличена более чем в 10 раз [14].

Исследование влияния различных врожденных и приобретенных тромбофилий на возникновение и особенности течения тромботического процесса, поиск эффективных способов нивелирования патологического тромбообразования необходимы не только для улучшения качества жизни пациентов, но и для снижения затрат на лечение, так как в случае развития ВТЭО в течение первых 3 месяцев после хирургического вмешательства общая стоимость лечения увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с

неосложненным послеоперационным течением и остается незначительно выше в последующие месяцы [15].

Целью исследования явилось изучение влияния полиморфизма генов компонентов системы гемостаза на развитие венозного тромбоза у раненых с боевой огнестрельной травмой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе исследования изучены особенности аллельного полиморфизма 10 генов, кодирующих различные компоненты системы гемостаза, у 46 раненых с боевой огнестрельной травмой, находившихся на лечении в Главном клиническом госпитале МВД России (ГКГ МВД России) и в Главном военном клиническом госпитале войск национальной гвардии Российской Федерации (ГВКГ ВНГ РФ) в период с 2013 по 2015 год. Все пациенты – мужчины, средний возраст – 29,5 ± 5,1 лет. Минно-взрывные ранения получили 33 (71,7 %), пулевые – 13 (28,3 %) пострадавших.

При поступлении травматический шок диагностирован у 40 (86,9 %) раненых. Шок 1 степени был у 1 (2,5 %), 2 степени – у 6 (15 %), 3 степени – у 32 (80 %), терминальное состояние – у 1 (2,5 %) пострадавшего. Тяжесть состояния по шкале ISS (Injury Severity Scale) составила 11,3 ± 1,7, по шкале ВПХ-П(ОР) – 4,7 ± 0,9 балла.

Срок нахождения раненых на этапе специализированной медицинской помощи составил 68,3 ± 16,5 дней.

Степень риска развития ВТЭО определялась на основании Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО [14]. Все раненые были отнесены к группе высокого риска развития ВТЭО и имели 3–4 фактора риска их развития.

В зависимости от наличия венозного тромбоза раненые были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 13 (28,3 %) пострадавших, у которых во время лечения был диагностирован венозный тромбоз, в контрольную – 33 (71,7 %) без признаков тромбоза.

Оценка состояния венозной системы раненых и визуализация

тромбов проводилась при помощи ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) на аппаратах экспертного класса с использованием линейных датчиков частотой от 5 до 12 МГц. Также использовался мобильный ультразвуковой сканер MicroMaxx (Sonosite, USA). УЗАС проводилось в 1-е сутки поступления в стационар и через 5–7 дней в последующем, а также перед хирургическим вмешательством и в послеоперационном периоде. При выявлении венозных тромбов УЗАС проводилось 1 раз в 2–3 дня.

Изучение аллельного полиморфизма генов, связанных с про-

Все данные обрабатывали статистическими методами с помощью компьютерных программ «EXCEL-2010», «STATISTICA-7.0», «BioStat для Windows». Для оценки достоверности различий между величинами использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера (двухсторонний), для оценки силы взаимосвязи исследуемых факторов – критерии ϕ (фи, phi) и V Крамера (Cramer's V), интерпретация значений которых представлена в таблице 1. Исследование проводилось в соответствии с требованиями этических комитетов ГКГ МВД России и ГВКГ ВНГ РФ.

Таблица 1
Интерпретация значений критериев ϕ и V Крамера согласно рекомендациям Rea & Parker [16]
Table 1
Interpretation of ϕ and Cramer's V tests according to recommendations by Rea & Parker [16]

Значение критериев ϕ или V Крамера Value of ϕ and Cramer's V tests	Сила взаимосвязи Relationship strength
< 0.1	Несущественная Unessential
0.1 – <0.2	Слабая Weak
0.2 – <0.4	Средняя Middle
0.4 – <0.6	Относительно сильная Relatively strong
0.6 – <0.8	Сильная Strong
0.8–1.0	Очень сильная Very strong

цессом образования тромбов, осуществляли на основе технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ПЦР-продукта. Исследован аллельный полиморфизм генов, условно разделенных на 3 группы:

- 1) гены, кодирующие компоненты плазменного звена гемостаза: факторы I, II, V, XII свертывания крови, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа – PAI-1;
- 2) гены, кодирующие компоненты тромбоцитарных рецепторов, опосредующих процессы адгезии и агрегации кровяных пластинок: GpIa, GpIb α , GpIIIa, P2Y12;
- 3) гены компонентов, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции: MTHFR.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До ранения у обследованных военнослужащих не наблюдалось заболеваний сосудов, тромбоэмболических осложнений, обследование на предмет наличия тромбофилий не проводилось. При сборе анамнеза получить точные данные о наличии заболеваний у их родственников не представлялось возможным из-за тяжести состояния или низкой информированности. Большинство пострадавших до службы проживало на территории Северокавказского федерального округа.

Все раненые перенесли от 1 до 33 оперативных вмешательств, 19 (41,3 %) было выполнено переливание от 330 до 3 000 мл донорской крови. При огнестрельных переломах костей нижних конеч-

ностей 11 (23,9 %) пострадавшим были наложены аппараты внешней фиксации костных отломков. Средние сроки начала самостоятельного передвижения раненых составили $29,3 \pm 11,7$ дня.

Анализ проведенного исследования установил наличие протромботических генетических вариантов у 42 (91,3 %) раненых. Данные о распределении генотипов изученных генов представлены в таблице 2.

Наиболее интересными и важными представляются результаты исследования генотипов факторов I, II, V, GpIba и GpIa.

Мутация FV Leiden была обнаружена у 1 раненого в группе пациентов с тромбозом, тогда как в контрольной группе носителей этого маркера наследственной

тромбофилии не наблюдалось. Выявленные различия не были статистически значимыми ввиду редкой встречаемости данной мутации в обследованной группе. Тем не менее, «средняя» (0,2 – <0,4) сила взаимосвязи между наличием мутации FV Leiden и вероятностью развития тромбоза указывает на необходимость определения этого генетического маркера при прогнозировании риска ВТЭО.

При анализе полиморфизма гена протромбина генотип FII 20210 GA был выявлен у 3 (23,1 %) раненых с диагностированным тромбозом, в то время как ни один из пациентов контрольной группы не являлся носителем этого протромботического варианта ($p = 0,019$). Для указанного генотипа выявлен достоверный риск развития тромбоза

(OR = 22,3; 95 % CI: 1,1–468,7; $p = 0,019$), имеется «относительно сильная» (0,4 – <0,6) корреляционная связь между наличием мутации FII G20210A и вероятностью развития тромбоза.

При анализе генотипов GpIba вариант 434C обнаруживался у 9 (69,2 %) раненых из основной группы, т.е. почти в 3 раза чаще, чем в контрольной группе – 24,2 % (OR = 7,0; 95 % CI: 1,7–29,2; $p = 0,007$). Для генотипа 434 TC выявлен достоверный риск развития тромбоза (OR = 6,3; 95 % CI: 1,5–26,4; $p = 0,014$), установлена «средняя» (0,2 – <0,4) сила взаимосвязи между наличием данного варианта и вероятностью развития тромбоза. Для генотипа 434 CC результат оказался статистически не значимым ($p > 0,05$) в

Таблица 2
Распределение генотипов изученных генов у раненых
Table 2
Distribution of genotypes of studied genes in patients

Ген, полиморфизм Gene, polymorphism	Генотип Genotype	Раненые с тромбозом Patients with thrombosis	Раненые без тромбоза Patients without thrombosis	Всего Total	p	φ и V Крамера φ and Cramer's V
FV, G1691A	GA	1	0	1	0.283	0.2 – <0.4
	GG	12	33	45		
FII, G20210A	GA	3	0	3	0.019	0.4 – <0.6
	GG	10	33	43		
GpIba, T434C	TC	8	8	16	0.014	0.2 – <0.4
	CC	1	0	1	0.167	0.4 – <0.6
	TT	4	25	29		
F1-B, -455 G/A	AA	5	1	6	0.005	0.4 – <0.6
	GA	2	13	15	0.686	0.1 – <0.2
	GG	6	19	25		
GpIa, C807T	TT	3	1	4	0.062	0.2 – <0.4
	CT	7	18	25		
	CC	3	14	17		
PAI-1, -675 4G/5G	4G/4G	5	8	13	0.469	0.1 – <0.2
	4G/5G	5	14	19		
	5G/5G	3	11	14		
P2Y12, H1/H2	H2/H2	1	1	2	0.443	0.1 – <0.2
	H1/H2	4	6	10	0.422	0.1 – <0.2
	H1/H1	8	26	34		
FXII, 37 C46T	TT	2	2	4	0.566	0.1 – <0.2
	CT	4	15	19		
	CC	7	16	23		
GpIIIa, T1565C	TC	3	5	8	0.669	<0.1
	TT	10	28	38		
MTHFR, C677T	TT	1	2	3	1.000	<0.1
	CT	3	10	13		
	CC	9	21	30		

Примечание: – красным цветом выделены протромботические варианты генотипа.

Note: – red color means the prothrombotic variants of genotype.

связи с его редкой встречаемостью. Однако в этом случае была обнаружена «относительно сильная» (0,4 – <0,6) взаимосвязь между наличием генетического варианта (GrIba 434 CC) и вероятностью развития тромбоза.

При анализе полиморфизма гена β -субъединицы фибриногена для генотипа -455 AA был выявлен статистически значимый риск развития ВТЭО и «относительно сильная» (0,4 – <0,6) взаимосвязь между наличием данного варианта и вероятностью развития тромбоза. В основной группе гомозиготы по аллелю -455A встречались почти в 13 раз чаще, чем в группе сравнения (38,5 % против 3,0 % соответственно; OR = 20,0; 95 % CI: 2,0–196,1; $p = 0,005$). Гетерозиготный генотип FI-B -455 GA обнаруживался у 15,4 % раненых с тромбозом и у 39,4 % лиц контрольной группы и, таким образом, не оказывал значимого влияния на риск развития ВТЭО. Для этого генотипа была выявлена «низкая» (0,1 – <0,2) сила взаимосвязи этих признаков.

При анализе полиморфизма гена GrIa выявлено почти 8-кратное увеличение частоты встречаемости генотипа 807TT в основной группе по сравнению с группой раненых без тромбоза (23,1 % против 3,0 % соответственно; OR = 9,6; 95 % CI: 0,9–103,0; $p = 0,062$). Установлено наличие «средней» (0,2 – <0,4) силы взаимосвязи между указанным генотипом и вероятностью развития тромбоза.

Анализ распределения генотипов других генов не выявил существенных различий между обследованными группами раненых.

ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной медицинской литературе имеются лишь единичные материалы, посвященные изучению наследственных тромбофилий у раненых с боевой огнестрельной травмой [17, 18]. Клинический интерес к данной категории пострадавших связан с тем, что:

1) раненые являются молодыми мужчинами возрастом от 20 до 35 лет, прошедшими медицинское обследование и признанными годными по состоянию здоро-

вья к военной службе, не имеющими тромботических эпизодов в анамнезе;

2) тромботический процесс протекает у всех раненых и является защитной ответной реакцией организма на огнестрельную травму; однако во многих случаях имеет место патологическое тромбообразование, приводящее к развитию тромбозов и тромбоэмболии легочных артерий;

3) современные боеприпасы оказывают мощное разрушительное воздействие на органы и ткани человека, вызывая их обширные повреждения не только в точке приложения, но и на значительном расстоянии от места ранения;

4) после ранения у пострадавших развиваются нарушения гемостаза, степень выраженности проявлений которых во многом определяется объемом полученных повреждений, величиной острой массивной кровопотери и тяжестью травматического шока;

5) наличие скрытых факторов риска развития осложнений при тяжелой огнестрельной травме может оказаться решающим в определении исхода лечения.

В настоящее время для комплексной оценки протромботического потенциала генотипа индивидуума может проводиться анализ аллельного полиморфизма нескольких десятков генов, которые кодируют компоненты тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, а также различных метаболических систем, влияющих на целостность и функциональную активность сосудистого эндотелия, и, таким образом, во многом определяют риск развития ВТЭО. Для повышения объективности и информативности результатов генотипирования разработаны и апробированы методы статистической обработки значительных массивов генетических данных, позволяющие проводить анализ так называемых «ген-генных взаимодействий» и выявлять неблагоприятные сочетания аллельных вариантов различных генов [6].

В прогнозировании тромбоопасности генотипа человека важную роль играет регион проживания. Установлены различия наслед-

ственных факторов риска развития тромбоза у пациентов западных и восточных стран [19]. Так, вариант FV Leiden (FV R506Q), связанный с резистентностью к активированному протеину С (APC-R) [20, 21], и мутация G20210A в гене протромбина являются наиболее распространенными генетическими факторами риска ВТЭО в западных популяциях и отсутствуют или очень редки среди жителей восточных стран [23–28]. В то же время врожденный дефицит основных естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеина С и протеина S – является довольно редким в Западных странах и, напротив, представляет серьезную опасность в странах Азии [29–33]. Также установлено, что ВТЭО выявляются у чернокожих пациентов на 40 % чаще, чем у белокожих [34]. Учитывая значительную протяженность территории России, в локальных вооруженных конфликтах у раненых военнослужащих вероятность наличия тех или иных генетических факторов риска может существенно различаться в зависимости от их постоянного места жительства.

В нашем исследовании было установлено, что наличие в генотипе мутации FII G20210A, вариантов GrIba 434C и FI-B -455AA ассоциировано с достоверным увеличением риска ВТЭО у раненых. Мутация FV Leiden и генотип GrIa 807TT также встречались чаще в группе лиц, у которых развился тромбоз, однако в данном случае различия с контрольной группой не были статистически значимыми.

Тромбофилия определяется как предрасположенность к тромбозу, и ее следует рассматривать в контексте других факторов риска развития тромбоза, связанных с течением заболеваний, воздействием лекарственных средств или возникновением определенных состояний (травмы, ранения) [7].

Большое число пострадавших без признаков тромбоза в данном исследовании (71,7 %) связано с наличием в группе легко раненых и средним незначительным ISS ($11,3 \pm 1,7$). Установлено, что при тяжести травмы, соответствующей 23–31 баллу по шкале ISS, происходит скачко-

образное увеличение вероятности возникновения венозного тромбоза до 52,9 % случаев [35].

Повышенная склонность к развитию ВТЭО у пострадавших с наследственными тромбофилиями делает актуальным рассмотрение вопроса о предотвращении их развития путем проведения профилактических мероприятий. Некоторые авторы предлагают при назначении профилактики таким пациентам в первую очередь ориентироваться на генотип [11]. В то же время исследование степени влияния гомозиготных и гетерозиготных вариантов мутации фактора FV на тяжесть течения венозного тромбоза не выявило статистически значимых отличий между рассматриваемыми вариантами, что позволило рекомендовать проведение профилактических мероприятий по одинаковой схеме пациентам с различными вариантами генетического полиморфизма [36].

Анализ научной медицинской литературы показал, что в настоящее время нет однозначного мнения в вопросе профилактики ВТЭО у пациентов с наследственными тромбофилиями. Существенным отличием при проведении профилактики венозных тромбозов у некоторых групп пациентов с генетическими мутациями в системе гемостаза, по

сравнению с пациентами без генетических мутаций, является необходимость использования в профилактических целях более высоких (лечебных) доз антикоагулянтов [14].

Вопрос профилактики тромботических осложнений у раненых с врожденными тромбофилиями находится в стадии разработки и до настоящего времени не решен. Полученные в данном исследовании результаты показывают необходимость проведения целенаправленной профилактики ВТЭО с учетом риска возможных кровотечений вследствие обширной боевой огнестрельной травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование является первой работой в России по изучению встречаемости аллельных вариантов генов компонентов системы гемостаза у раненых с боевой огнестрельной травмой и их роли в патогенезе венозного тромбоза. Анализ полученных результатов показал, что, несмотря на высокую распространенность (генетические мутации были выявлены у 91,3 % военнослужащих), не все наследственные факторы риска ассоциированы с развитием тромбоза. Эффект потенцирования действия позволяет предположить,

что наибольшую вероятность развития клинических проявлений тромбоза необходимо ожидать у раненых с наличием комбинаций из нескольких генетических мутаций.

Было установлено, что наиболее значимыми факторами риска ВТЭО у обследованных военнослужащих являются мутация FII G20210A, носительство аллеля GpIbα 434C, а также генотип FI-B -455AA. Последующие исследования, возможно, позволят установить неблагоприятные сочетания протромботических вариантов различных генов, увеличивающие риск развития тромбоза у раненых.

Данные о наличии в генотипе лиц, принимающих участие в боевых действиях, маркеров предрасположенности к тромбозу могут служить основой для определения «групп риска» и выработки рекомендаций по профилактике и лечению ВТЭО у раненых – носителей протромботических генотипов.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Selivanov EA, Bessmeltsev SS, Kapustin SI. Molecular diagnostics of hereditary thrombophilia as the basis for personalized therapy of thromboembolic diseases. *Modern Medical Technologies*. 2011; (6): 25-27. Russian (Селиванов Е.А., Бессмельцев С.С., Капустин С.И. Молекулярная диагностика наследственных тромбофилий как основа персонализированной терапии тромбоемболических заболеваний // Современные медицинские технологии. 2011. № 6. С. 25-27.)
2. Harchenko VI, Kakorina EP, Koryakin MV, Virin MM, Undritsov VM, Smirnova NL, et al. Mortality from diseases of the circulatory system in Russia and in economically developed countries. The need to strengthen the cardiological service and modernize medical statistics in the Russian Federation. *Russian Cardiology Journal*. 2005; (2): 5-18. Russian (Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В., Вирин М.М., Ундрицов В.М., Смирнова Н.Л. и др. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. 2005. № 2. С. 5-18.)
3. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7: 301-304.
4. Momot AP. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015; (1): 36-48. Russian (Момот А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015. № 1. С. 36-48.)
5. Barkagan ZS, Momot AP. Basics of diagnosis of hemostasis disorders. Moscow: Newdiamed, 1999. 217 p. Russian (Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 1999. 217 с.)
6. Kapustin SI. Molecular genetic aspects of the pathogenesis of venous thromboembolism. Abstracts of doctor of biological science. St. Petersburg, 2007. 45 p. Russian (Капустин С.И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоемболизма: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб, 2007. 45 с.)
7. Cohoon KP, Heit JA. Inherited and Secondary Thrombophilia: Clinician Update. *Circulation*. 2014; 129(2): 254-257.
8. Ursulenko EV, Martynovich NN. A modern view of thrombophilia. *Siberian Medical Journal*. 2010; (3): 127-129. Russian (Урсулenco Е.В., Мартынович Н.Н. Современный взгляд на тромбофилию // Сибирский медицинский журнал. 2010. № 3. С. 127-129.)
9. Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis J*. 2006; 4(1): 4-15.

10. Vorobyeva NA, Kapustin SI. The role of genetic monitoring of the hemostasis system in the severe course of acute DIC syndrome. *Ecology of Human*. 2005; (12): 25-30. Russian (Воробьева Н.А., Капустин С.И. Роль генетического мониторинга системы гемостаза при тяжелом течении острого ДВС-синдрома // Экология человека 2005. № 12. С. 25-30.)
11. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*. 2002; 87(10): 1095-1098.
12. Vardanyan AV, Mumladze RB, Kovalenko TF, Roytman EV, Patrushev LI. Mutations associated with thrombophilia, as well as affecting the metabolism of warfarin, in patients undergoing deep vein thrombosis. *Bulletin of Bakulev Cardiovascular Surgery Center. Cardiovascular diseases*. 2007; 8 (2): 21-28. Russian (Варданян А.В., Мумладзе Р.Б., Коваленко Т.Ф., Ройтман Е.В., Патрушев Л.И. Мутации, ассоциированные с тромбофилиями, а также влияющие на метаболизм варфарина, у пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2007. № 2. С. 21-28.)
13. Prevention of thromboembolic syndromes : The national standard of the Russian Federation. Clinical recommendations (protocols of treatment): GOST R 56377-2015. М.: Standartinform. 2015. 46 p. Russian (Профилактика тромбоэмболических синдромов : Национальный стандарт РФ. Клинические рекомендации (Протоколы лечения): ГОСТ Р 56377-2015. Введен 2016-03-01. М.: Стандартинформ, 2015. 46 с.)
14. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC) / Bokeriya LA., Zatevakhin II, Kirienko AI. et al. *Phlebology*. 2015; 4(2): 2-52. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. ; Ассоциация флебологов России // Флебология. 2015. № 4, Выпуск № 2. 52 с.)
15. Cohoon KP, Leibson CL, Ransom JE, Ashrani AA, Park MS, Petterson TM, et al. Direct Medical Costs Attributable to Venous Thromboembolism among Persons Hospitalized for Major Surgery: A Population-based Longitudinal Study. *Surgery*. 2015; 157(3): 423-431.
16. Grzhibovskiy AM. Analysis of nominal data (independent observations). *Human Ecology* 2008; 6: 58-68. Russian (Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека. 2008. № 6. С. 58-68.)
17. Zubritskiy VF, Koltovich AP, Nikolaev KN, Kapustin SI, Dvorcevoy SN, Vardanyan AV, et al. Prevention of venous thromboembolic complications in the wounded persons with gunshot fractures of the femur. *Priorov Herald of Traumatology and Orthopedics*. 2015; (3): 60-65. Russian (Зубрицкий В.Ф., Колтович А.П., Николаев К.Н., Капустин С.И., Дворцовой С.Н., Варданян А.В. и др. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у раненых с огнестрельными переломами бедренной кости // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2015. № 3. С. 60-65.)
18. Zubritskiy VF, Koltovich AP, Shabalin AY, Indeykin AV, Nikolaev KN, Kapustin SI, et al. Prevention of venous thromboembolic complications in gunshot wounds of the stomach and pelvis. *Polytrauma*. 2016; (3): 24-32. Russian (Зубрицкий В.Ф., Колтович А.П., Шабалин А.Ю., Индейкин А.В., Николаев К.Н., Капустин С.И. и др. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при огнестрельных ранениях живота и таза // Политравма. 2016. № 3. С. 24-32.)
19. Kim HJ, Seo JY, Lee KO, Bang SH, Lee ST, Ki CS, et al. Distinct frequencies and mutation spectrums of genetic thrombophilia in Korea in comparison with other Asian countries both in patients with thromboembolism and in the general population. *Haematologica*. 2014; 99(3): 561-569.
20. Manucci PM. Thrombosis and bleeding disorders outside Western countries. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(Suppl 1): 68-72.
21. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; 369(6475): 64-67.
22. Dahlbäck B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(7): 1311-1320.
23. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996; 88(10): 3698-3703.
24. Chan DK, Hu G, Tao H, Owens D, Vun CM, Woo J, et al. A comparison of polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene between Chinese and Caucasians in Australia. *Br J Haematol*. 2000; 111(4): 1253-1255.
25. Hu Y, Chen F, Xie Q, Jian Z, Wang G, Zuo X, et al. No association between thrombosis and factor V gene polymorphisms in Chinese Han population. *Thromb Haemost*. 2003; 89(3): 446-451.
26. Zhu T, Ding Q, Bai X, Wang X, Kaguelidou F, Alberti C, et al. Normal ranges and genetic variants of antithrombin, protein C and protein S in the general Chinese population. Results of the Chinese Hemostasis Investigation on Natural Anticoagulants Study I Group. *Haematologica*. 2011 Jul; 96(7): 1033-1040. doi: 10.3324.
27. Bauduer F, Lacombe D. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. *Mol Genet Metab*. 2005; 86(1-2): 91-99.
28. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the third Glasgow MONICA Survey I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol*. 1997; 97(4): 775-784.
29. Rodeghiero F, Tosetto A. The VITA project: population-based distributions of protein C, antithrombin III, heparin-cofactor II and plasminogen-relationship with physiological variables and establishment of reference ranges. *Thromb Haemost*. 1996; 76(2): 226-233.
30. Shen MC, Lin JS, Tsay W. Protein C and protein S deficiencies are the most important risk factors associated with thrombosis in Chinese Venous thrombophilic patients in Taiwan. *Thromb Res*. 2000; 99(5): 447-452.
31. Suehisa E, Nomura T, Kawasaki T, Kanakura Y. Frequency of natural coagulation inhibitor (antithrombin III, protein C and protein S) deficiencies in Japanese patients with spontaneous deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001; 12(2): 95-99.
32. Akkawat B, Rojnuckarin P. Protein S deficiency is common in a healthy Thai, population. *J Med Assoc Thai*. 2005; 88(Suppl 4): S249-254.
33. Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T. Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation. *Int J Hematol*. 2006; 83(3): 217-223.
34. Heit JA, Beckman MG, Bockenstedt PL, Grant AM, Key NS, Kulkarni R, et al. Comparison of characteristics from White- and

Black-Americans with venous thromboembolism: a cross-sectional study. *Am J Hematol.* 2010; 85(7): 467-471.

35. Mezhebitskaya LO, Trofimova EYu, Byalik EI, Semenova MN. The role of dynamic ultrasound examination of the veins of the lower extremities in the diagnosis and timing of the formation of thromboembolic complications in patients with polytrauma. *Ultrasonic and Functional Diagnostics.* 2009; 2: 71-77. Russian (Межебитская Л.О., Трофимова Е.Ю., Бялик Е.И., Семенова М.Н. Роль динамического ультразвукового исследования вен нижних ко-

нечностей в диагностике и определении сроков формирования тромбоемболических осложнений у пострадавших с политравмой // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009. № 2. С. 71-77.)

36. Perez Botero J, Ormsby WD, Ashrani AA, McBane RD, Wysokinski WE, Patnaik MM, et al. Do incident and recurrent venous thromboembolism risks truly differ between heterozygous and homozygous Factor V Leiden carriers? A retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2016; 30: 77-81.

Сведения об авторах:

Николаев К.Н., к.м.н., помощник начальника госпиталя по научно-методической работе, ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», г. Балашиха, Россия.

Капустин С.И., д.б.н., заведующий лабораторией, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия.

Зубрицкий В.Ф., д.м.н., профессор, главный хирург МВД России, ФКУЗ «Главный Клинический Госпиталь МВД России», Институт медико-социальных технологий МГУПП, г. Москва, Россия.

Колтович А.П., д.м.н., ведущий хирург, ФКУЗ «Главный Клинический Госпиталь МВД России», г. Москва, Россия.

Варданян А.В., д.м.н., профессор кафедры хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия.

Ивченко Д.Р., к.м.н., главный хирург Департамента медицинского обеспечения Федеральной службы войск национальной гвардии Российской Федерации, ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», г. Балашиха, Россия.

Адрес для переписки:

Николаев К.Н., Вишняковское шоссе, 101, г. Балашиха, Московская область, 143915, Россия

Тел.: +7 (495) 524-89-89, доб. 11-44

E-mail: kostya-gospital2016@mail.ru

Information about authors:

Nikolaev K.N., candidate of medical science, assistant of hospital head for scientific and methodical work, Main Military Clinical Hospital of National Guard Troops of Russian Federation, Balashikha, Russia.

Kapustin S.I., doctor of biological science, chief of laboratory, Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia.

Zubritskiy V.F., MD, PhD, professor, chief surgeon of Ministry of Internal Affairs of Russian Federation, Main Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of Russian Federation, Institute of Medicosocial Technologies of Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia.

Koltovich A.P., MD, PhD, chief surgeon, Main Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of Russian Federation, Moscow, Russia.

Vardanyan A.V., MD, PhD, professor of surgery chair, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Ivchenko D.R., candidate of medical science, chief surgeon of Medical Provision Department of Federal Agency of National Guard Troops of Russian Federation, Main Military Clinical Hospital of National Guard Troops of Russian Federation, Balashikha, Russia.

Address for correspondence:

Nikolaev K.N., Vishnyakovskoe Shosse, 101, Balashikha, Moscow region, Russia, 143915

Tel: +7 (495) 524-89-89, extension 11-44

E-mail: kostya-gospital2016@mail.ru

